AMED難病研究課 2019年度4事業 合同成果報告会

さらなる疾患克服に向けて
～Moving forward～

- 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
- 腎疾患実用化研究事業
- 移植医療技術開発研究事業
- 慢性の痛み解明研究事業

抄録集

日程 2020年2月10日(月)
13:00～18:30(開場:12:30)

場所 よみうり大手町ホール
東京都千代田区大手町1-7-1(読売新聞ビル内)

AMED
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

プログラム

【大ホール】講演会場

開会挨拶　日本医療研究開発機構　理事長　**末松 誠**　13:00 ～ 13:10

来賓挨拶　厚生労働省　健康局　局長　**宮嵜 雅則**

【市民向けセッション】　13:10 ～ 14:10

座長：循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業　PO　**津村　和大**（川崎市立川崎病院）、
腎疾患実用化研究事業　PO　**内田　啓子**（東京女子医科大学）

糖尿病性腎症を調節するマイクロ RNA の解析 ―バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発―
自治医科大学　**森下　義幸**

肺移植における体外肺灌流保存（EVLP）を用いたマージナルドナー肺の治療
京都大学　**伊達　洋至**

診療連携・国際連携をも視野にいれた、生活習慣病、CKD の診療の質向上に直結する多施設長期コホート研究
筑波大学　**山縣　邦弘**

神経画像検査法を用いた中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索と革新的非侵襲脳刺激療法の開発
大阪大学　**細見　晃一**

【講演Ⅰ】移植医療技術開発研究事業　14:10 ～ 14:50

座長：移植医療技術開発研究事業　ＰＳ　北村　惣一郎（循環器病研究振興財団）、ＰＳ　小寺　良尚（愛知医科大学）

移植医療技術開発研究事業事業概要
循環器病研究振興財団　**北村　惣一郎**、愛知医科大学　**小寺　良尚**

非血縁者間末梢血幹細胞移植における新規慢性 GVHD 予防法と持続型 G-CSF による幹細胞動員の開発研究
北海道大学　**豊嶋　崇徳**

造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用に関する研究
日本造血細胞移植データセンター　**熱田　由子**

休憩 14:50 ～ 15:00

【Plenary session】　15:00 ～ 15:40

座長：鎌田　俊彦（AMED 戦略推進部　次長）、清水　秀二（AMED 戦略推進部難病研究課　主幹）

サイバニクスによる医療イノベーション最前線 ～ 人に寄り添う医療機器が創る未来 ～
筑波大学、CYBERDYNE 株式会社　**山海　嘉之**

【講演Ⅱ】腎疾患実用化研究事業、慢性の痛み解明研究事業　15:40 ～ 17:00

座長：腎疾患実用化研究事業　ＰＳ　相川　厚（東邦大学）、慢性の痛み解明研究事業　ＰＳ　眞下　節（大阪大学）

腎疾患実用化研究事業　事業概要
東邦大学　**相川　厚**

腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究
金沢大学　**和田　隆志**

炎症の収束に着目した腎疾患の病態解明
東京大学　**藤生　克仁**

慢性の痛み解明研究事業　事業概要
大阪大学　**眞下　節**

三叉神経障害性疼痛に対する新たな予防および治療システムの構築
日本大学　**岩田　幸一**

**標的細胞特異的なエピジェネティクス網羅解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明および
その予防アルゴリズム開発を目指した最先端基礎研究**
星薬科大学　**成田　年**

休憩 17:00 ～ 17:10

【講演Ⅲ】循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業　17:10 ～ 18:20

座長：循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 PS　春日　雅人（朝日生命成人病研究所）

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業　事業概要
朝日生命成人病研究所　**春日　雅人**

循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出
東京大学　**小室　一成**

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究
九州大学　**飯原　弘二**

急性大動脈解離の Evidence Practice Gap の可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究
東京医科大学　**荻野　均**

ICT を活用した Diabetic Kidney Disease の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築
川崎医科大学　**柏原　直樹**

閉会挨拶　日本医療研究開発機構　統括役　**難波　吉雄**　18:20 ～ 18:30

【小ホール】ポスター会場

ポスターセッション　14:30 ～ 17:30

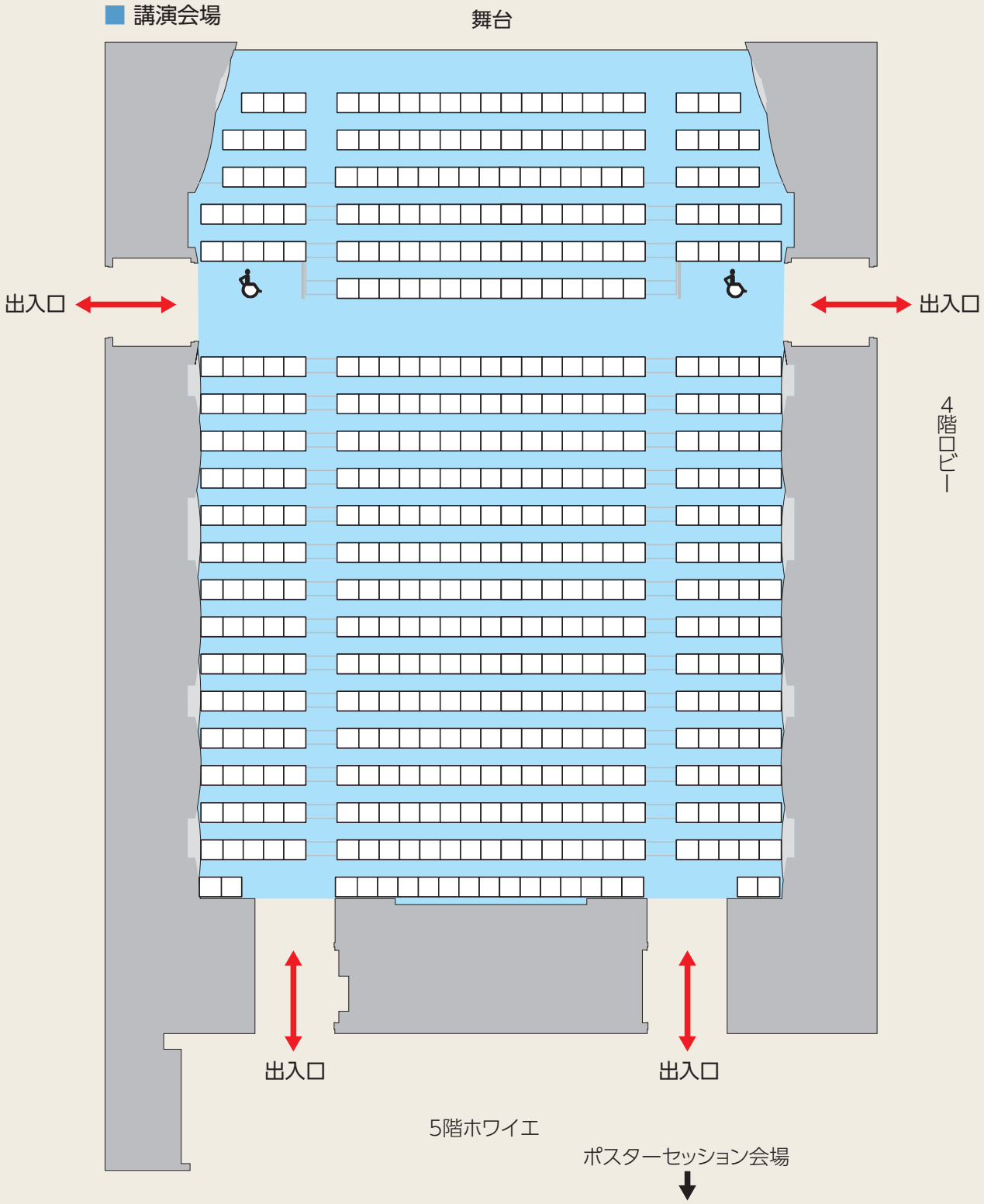
Ⅰ	腎疾患実用化研究事業	14:30 ～ 14:50
Ⅱ	移植医療技術開発研究事業	15:50 ～ 16:10
Ⅲ	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	16:10 ～ 17:00
Ⅳ	慢性の痛み解明研究事業	17:10 ～ 17:30

課題一覧兼ポスター番号対応表

ポスター番号	発表者氏名	発表者所属機関名	研究開発課題名
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業			
01	稲垣　暢也	京都大学	ヒトサンプルおよび食品成分のメタボロームデータの統合的解析によるマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発
02	筒井　裕之	九州大学	心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発
03	坂田　泰彦	東北大学	オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明
04	奥村　謙	弘前大学	心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究
05	下川　宏明	東北大学	住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立
06	杉村　宏一郎	東北大学	乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究 -Cardio-oncology の実践
07	野口　暉夫	国立循環器病研究センター	心血管イベント一次予防を目的とした MRI を用いた非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の予測精度の検証
08	荻野　均	東京医科大学	急性大動脈解離の Evidence Practice Gap の可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究
09	安斉　俊久	北海道大学	経カテーテル大動脈弁置換術の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究
10	飯原　弘二	九州大学	脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究
11	小川　久雄	国立循環器病研究センター	全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併に関する包括的診療実態解明に関する研究
12	野崎　和彦	滋賀医科大学	脳卒中を含む循環器疾患の地域悉皆登録に基づいた診療の質均てん化及び向上を目指す研究
13	豊田　一則	国立循環器病研究センター	発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究
14	横手　幸太郎	千葉大学	肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究
15	丸茂　文史	東京大学	エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発
16	森下　義幸	自治医科大学	糖尿病性腎症を調節するマイクロ RNA の解析―バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発―
17	柏原　直樹	川崎医科大学	ICT を活用した Diabetic Kidney Disease の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築
18	小室　一成	東京大学	循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出
19	清野　裕	関西電力（株）	後期高齢者の ADL 維持・改善に着目した栄養療法の開発
20	武林　亨	慶應義塾大学	DNA メチル化・トランスクリプトーム・血漿メタボロームの 3 層オミクス解析を用いた電気加熱式たばこの喫煙・受動喫煙の健康影響に関する疫学研究
21	大森　久光	熊本大学	電気加熱式たばこ喫煙者および受動喫煙者の健康影響の評価法の開発研究
22	細田　公則	国立循環器病研究センター	持続血糖モニタリング（FGM/CGM）の血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索
23	綿田　裕孝	順天堂大学	血糖変動と心血管イベント発症の関連性を検討する前向き観察研究
24	安田　聡	国立循環器病研究センター	循環器疾患領域における多剤併用（polypharmacy）の実態とその問題把握に関する研究
25	秋下　雅弘	東京大学	循環器疾患患者におけるポリファーマシーの実態と要因の把握に関する研究
26	桑原　宏一郎	信州大学	高齢心不全患者の多剤併用および薬剤性有害事象に関する診療実態調査
27	古賀　政利	国立循環器病研究センター	急性期虚血性脳血管障害の非侵襲的画像診断指針の提案
28	伊藤　裕	慶應義塾大学	骨格筋ミトコンドリアとアミノ酸代謝に着目したサルコペニア先制医療の開発
29	山田　祐一郎	秋田大学	インクレチンシグナルを調節するサルコペニア治療薬の開発
30	勝川　史憲	慶應義塾大学	高齢者の虚弱化の予防・先送りに資する総エネルギー消費量の評価法に関する研究
31	ピアソン ジェームズ	国立循環器病研究センター	糖尿病に起因する心筋拡張障害発症機序および運動による予防効果の解明
32	南野　徹	新潟大学	新規老化関連分子を標的とした糖尿病大血管合併症治療法の開発
33	吉野　秀朗	杏林大学	急性大動脈解離発症前造影 CT 画像の解析
34	陳　和夫	京都大学	客観的な資料に基づく活動性及び各種睡眠障害が心血管・代謝障害に与える影響とその病態生理解明の開発研究
35	石川　義弘	横浜市立大学	血管病変の指標となるバイオマーカーの開発
36	小室　一成	東京大学	DNA 損傷応答・核携帯の機械学習による心不全の予後・治療応答予測モデルの構築
37	大野　聖子	国立循環器病研究センター	洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づくリスク層別化アルゴリズムの開発
38	猪原　匡史	国立循環器病研究センター	東アジア特有の高血圧・脳梗塞リスク RNF213p.R4810K 多型の迅速判定法の確立と判定拠点の構築
39	上村　史朗	川崎医科大学	光干渉断層イメージングの AI 解析に基づく急性心筋梗塞発症予測法の開発
40	岡田　浩一	埼玉医科大学	腎 functional MRI と AI による慢性腎臓病の進行リスク評価システムの構築

ポスター番号	発表者氏名	発表者所属機関名	研究開発課題名
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業			
41	鈴木　敦詞	藤田医科大学	生活習慣病を伴う複数疾患を有する高齢者に対する栄養療法支援アプリ作成に関する研究
42	津下　一代	愛知県健康づくり振興事業団	壮年期就労者を対象とした生活習慣病予防のための動機付け支援の技術開発に関する研究
43	村上　正晃	北海道大学	慢性ストレスによる心不全の分子病態解明に関する研究
44	猪原　匡史	国立循環器病研究センター	脳卒中における循環器病感受性遺伝子の役割解明とゲノム医療の探索
45	植木　浩二郎	国立国際医療研究センター	Activin B 作用増強による画期的抗糖尿病療法の開発
46	泉　知里	国立循環器病研究センター	心不全患者に対して客観的心不全予後予測情報がアドバンスケアプラニングに関する導入時期・患者 QOL に及ぼす影響についての探索的試験
47	飯原　弘二	九州大学	脳卒中の QOL と医療経済評価法の開発に関する研究
48	勝俣　良紀	慶應義塾大学	心血管疾患に対する、乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いた運動強度の自己管理システムの開発
腎疾患実用化研究事業			
49	北風　政史	国立循環器病研究センター	医師主導型臨床研究による心腎連関からみた心不全の新しい治療薬の開発
50	鈴木　祐介	順天堂大学	国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いたスコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み
51	山縣　邦弘	筑波大学	診療連携・国際連携をも視野にいれた、生活習慣病、CKD の診療の質向上に直結する多施設長期コホート研究
52	西　愼一	神戸大学	マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究
53	和田　隆志	金沢大学	腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究
54	藤生　克仁	東京大学	炎症の収束に着目した腎疾患の病態解明
55	斎藤　亮彦	新潟大学	メガリンをターゲットにした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究
移植医療技術開発研究事業			
56	高橋　聡	東京大学	臍帯血移植後の造血・免疫再構築を促進する新規治療法の開発研究
57	垣花　和彦	東京都立駒込病院	同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性 / 依存性腸管急性移植片対宿主病 (GVHD) に対する便微生物移植（fecal microbiota transplantation）の有効性を検討する第 II 相多施設共同研究
58	村田　誠	名古屋大学	間葉系幹細胞を利用する新しい GVHD 予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究
59	熱田　由子	日本造血細胞移植データセンター	造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用に関する研究
60	江川　裕人	東京女子医科大学	臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究
61	豊嶋　崇徳	北海道大学	非血縁者間末梢血幹細胞移植における新規慢性 GVHD 予防法と持続型 G-CSF による幹細胞動員の開発研究
62	伊達　洋至	京都大学	肺移植における体外肺灌流保存（EVLP）を用いたマージナルドナー肺の治療
63	赤塚　美樹	名古屋大学	同種造血細胞移植後の再発白血病に対する新規アロ養子免疫療法の開発研究
64	福嶌　教偉	国立循環器病研究センター	遺伝子関連情報の解析を用いた臓器移植に関わる個別化医療に関する研究
65	大段　秀樹	広島大学	臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発
慢性の痛み解明研究事業			
66	池田　和隆	東京都医学総合研究所	口腔顔面領域神経障害性疼痛の遺伝子要因研究
67	岩田　幸一	日本大学	三叉神経障害性疼痛に対する新たな予防および治療システムの構築
68	大川　淳	東京医科歯科大学	慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発
69	成田　年	星薬科大学	標的細胞特異的なエピジェネティクス網羅解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明およびその予防アルゴリズム開発を目指した最先端基礎研究
70	細井　昌子	九州大学	線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ：精神神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発
71	細見　晃一	大阪大学	神経画像検査法を用いた中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索と革新的非侵襲脳刺激療法の開発
72	貴島　晴彦	大阪大学	脊髄損傷後疼痛の発症にかかわる中枢神経系の機能的・構造的変化の探索
73	山内　正憲	東北大学	選択的神経ブロックによる個別化リハビリテーションと治療効果の定量化を重視した凍結肩の集学的診療ガイドラインの開発
74	柴田　政彦	奈良学園奈良学園大学	怒りや恨み、不公平感などの情動に伴う慢性疼痛の実態に関する研究
75	坂井　敦	日本医科大学	血中長鎖非コード RNA から予測する一次感覚神経の病態分子基盤に基づく神経障害性疼痛バイオマーカーの同定

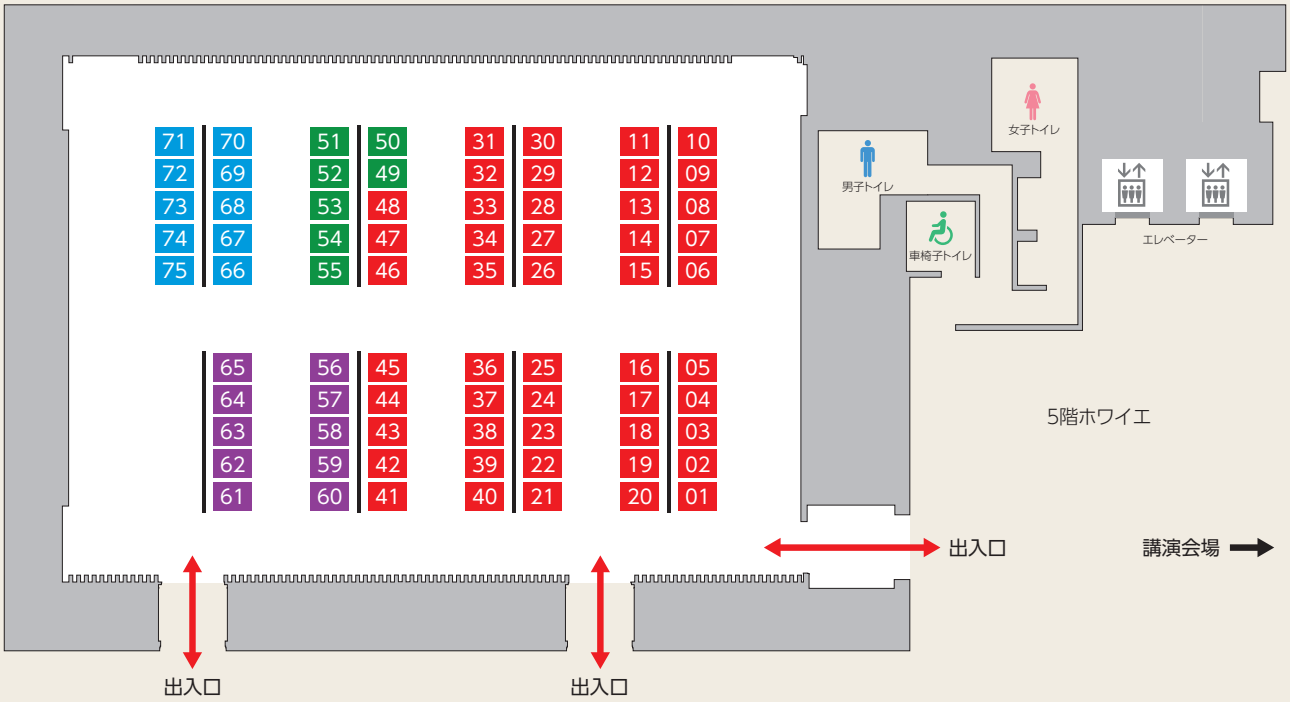
大ホール



ポスターセッション会場 5F

小ホール

ポスターマップ



01 ～ 48 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

49 ～ 55 腎疾患実用化研究事業

56 ～ 65 移植医療技術開発研究事業

66 ～ 75 慢性の痛み解明研究事業

目次

プログラムスーパーバイザー(PS)／プログラムオフィサー(PO)紹介 1-6

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

春日 雅人 (2)／井上 優子 (2)／葛西 隆敏 (2)／香坂 俊 (2)／斎藤 能彦 (2)／田中 亮太 (2)／
田宮 菜奈子 (3)／津村 和大 (3)／吉栖 正生 (3)

腎疾患実用化研究事業

相川 厚 (4)／内田 啓子 (4)／富野 康日己 (4)／長浜 正彦 (4)／濱野 高行 (4)

移植医療技術開発研究事業

北村 惣一郎 (5)／小寺 良尚 (5)／祝迫 惠子 (5)／前田 優香(5)／山口 照英 (5)／横田 裕行 (5)／
和田 はるか (6)

慢性の痛み解明研究事業

眞下 節 (6)／牛田 享宏 (6)／中江 文 (6)

講　演 7-22

■ **プレナリーセッション** …… 8
山海 嘉之 (8)

■ **市民向けセッション** …… 9
森下 義幸 (9)／伊達 洋至 (10)／山縣 邦弘 (11)／細見 晃一 (12)

■ **市講演 Ⅰ** …… 13
豊嶋 崇徳 (13)／熱田 由子 (14)

■ **講演 Ⅱ** …… 15
和田 隆志 (15)／藤生 克仁 (16)／岩田 幸一 (17)／成田 年 (18)

■ **講演 Ⅲ** …… 19
小室 一成 (19)／飯原 弘二 (20)／荻野 均 (21)／柏原 直樹 (22)

ポスターセッション 23-84

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

稲垣 暢也 (24)／筒井 裕之 (25)／坂田 泰彦 (26)／奥村 謙 (27)／下川 宏明 (28)／杉村 宏一郎 (29)／
野口 暉夫 (30)／安斉 俊久 (31)／小川 久雄 (32)／野崎 和彦 (33)／豊田 一則 (34)／横手 幸太郎 (35)／
丸茂 文史 (36)／小室 一成 (37)／清野 裕 (38)／武林 亨 (39)／大森 久光 (40)／細田 公則 (41)／
綿田 裕孝 (42)／安田 聡 (43)／秋下 雅弘 (44)／桑原 宏一郎 (45)／古賀 政利 (46)／伊藤 裕 (47)／
山田 祐一郎 (48)／勝川 史憲 (49)／ピアソン ジェームズ (50)／南野 徹 (51)／吉野 秀朗 (52)／
陳 和夫 (53)／石川 義弘 (54)／大野 聖子 (55)／猪原 匡史 (56)／上村 史朗 (57)／岡田 浩一 (58)／
鈴木 敦詞 (59)／津下 一代 (60)／村上 正晃 (61)／猪原 匡史 (62)／植木 浩二郎 (63)／泉 知里 (64)／
飯原 弘二 (65)／勝俣 良紀 (66)

腎疾患実用化研究事業

北風 政史 (67)／鈴木 祐介 (68)／西 愼一 (69)／斎藤 亮彦 (70)

移植医療技術開発研究事業

高橋 聡 (71)／垣花 和彦 (72)／村田 誠 (73)／江川 裕人 (74)／赤塚 美樹 (75)／
福嶌 教偉 (76)／大段 秀樹 (77)

慢性の痛み解明研究事業

池田 和隆 (78)／大川 淳 (79)／細井 昌子 (80)／貴島 晴彦 (81)／山内 正憲 (82)／
柴田 政彦 (83)／坂井 敦 (84)

プログラムスーパーバイザー(PS)／プログラムオフィサー(PO)紹介

★ 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

プログラムスーパーバイザー

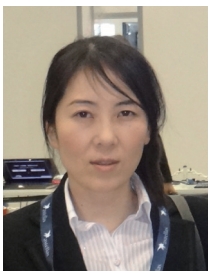
春日 雅人

朝日生命成人病研究所 所長

プロフィール

1973年　3月　東京大学医学部医学科 卒業
1975年　6月　東京大学医学部第三内科入局
1979年　7月　米国国立衛生研究所(NIH)留学
1981年　7月　米国ジョスリン糖尿病センター留学
1990年　4月　神戸大学医学部第二内科教授
2004年 10月　神戸大学医学部附属病院長
2008年　4月　国立国際医療センター研究所長
2012年　4月　国立国際医療研究センター理事長･総長
2017年　4月　国立国際医療研究センター名誉理事長
2018年　4月　朝日生命成人病研究所所長

プログラムオフィサー



井上 優子

国立循環器病研究センター
心臓血管内科 医師

プロフィール

2000年　3月　名古屋市立大学医学部 卒業
2000年　5月　天理よろづ相談所病院 レジデント
2003年　5月　国立循環器病研究センター　心臓血管内科 レジデント
2006年　4月　国立循環器病研究センター　心臓血管内科 専門修練医
2009年　1月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師
2013年　3月　京都大学大学院医学研究科 博士課程 修了
2013年　7月　米国ジョンズホプキンス大学 循環器内科
2015年　9月　国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医師

プログラムオフィサー

葛西 隆敏

順天堂大学大学院 医学研究科
循環器内科 准教授

プロフィール

1998年　3月　順天堂大学医学部卒業
1998年　4月　国家公務員共済組合連合会虎の門病院 内科研修医
2002年　4月　順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学講座 大学院
2006年　3月　順天堂大学大学院医学研究科 修了
2006年　4月　国家公務員共済組合連合会虎の門病院 睡眠センター 医員
2009年　3月　カナダ トロント大学 研究員
2012年　4月　順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 循環呼吸睡眠医学講座 准教授
2015年　4月　順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 心血管睡眠呼吸医学講座 准教授

プログラムオフィサー

香坂 俊

慶應義塾大学医学部 循環器内科
専任講師

プロフィール

1997年　3月　慶應義塾大学医学部医学科 卒業
1997年　4月　国内にて研修
1999年　7月　Columbia 大学 St Luke's Roosevelt Hosp. 内科 Resident
2003年　7月　Baylor 大学 Texas Heart Inst. 循環器内科 Fellow
2006年　7月　Columbia 大学 循環器内科 Attending
2008年　1月　慶應義塾大学医学部 循環器内科 助教
2012年　4月　同 医療科学系大学院(臨床研究) Program Director
2013年　4月　慶應義塾大学医学部 循環器内科 講師

プログラムオフィサー

斎藤 能彦

奈良県立医科大学 循環器内科学
教授

プロフィール

1981年　6月　京都大学医学部附属病院 医員(研修医)
1982年　6月　浜松労災病院内科 医員(研修医)
1983年　6月　浜松労災病院内科 医員
1985年　9月　京都大学医学部附属病院第二内科 医員
1990年　4月　国立循環器病センター研究所 外来研究員
1992年　7月　国立循環器病センター研究所病因部高血圧研究室 室長
1995年　1月　京都大学医学部附属病院第二内科 助手
1999年　5月　京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学講座 助教授
2002年　2月　奈良県立医科大学 教授

プログラムオフィサー

田中 亮太

自治医科大学 医学部 附属病院脳卒中センター/内科学講座神経内科学部門 教授

プロフィール

1996年　3月　順天堂大学医学部医学科卒業
1996年　4月　順天堂大学脳神経内科
2003年　5月　カナダ カルガリー大学 細胞生物学･解剖学 留学
2005年　5月　順天堂大学脳神経内科助手
2006年　1月　順天堂医院救急診療科助手
2006年　9月　順天堂大学脳神経内科助手
2008年 10月　順天堂大学脳神経内科准教授
2018年　4月　自治医科大学附属病院脳卒中センター/内科学講座神経内科学部門 教授

プログラムオフィサー

田宮 菜奈子

筑波大学 医学医療系 教授

プロフィール

1986年　3月　筑波大学医学専門学群 卒業
1990年　3月　東京大学大学院医学研究科博士課程社会医学専攻 修了 医学博士
1991年　7月　筑波大学社会医学系 助手
1992年　9月　帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室 助手
1994年　6月　米国ハーバード大学公衆衛生学部修士課程 修了
1997年　9月　南大和老人保健施設 副施設長
1999年　4月　同 施設長
2000年　6月　帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室 講師
2003年　4月　筑波大学社会医学系 教授
2004年　4月　筑波大学人間総合科学研究科ヘルスサービスリサーチ分野 教授(組織改変)
2012年　4月　筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 教授(組織改変)
2017年　7月　筑波大学ヘルスサービス開発研究センター長 兼任

プログラムオフィサー

吉栖 正生

広島大学大学院 医系科学研究科
心臓血管生理医学 教授

プロフィール

1981年　3月　東京大学医学部医学科 卒業
1983年　1月　東京大学医学部附属病院第三内科医員
1987年　4月　気象庁総務部人事課運輸技官医療職
1991年　2月　米国マサチューセッツ総合病院心臓病科およびハーバード大学HSPH研究室留学
1996年　5月　東京大学医学部附属病院助手
1998年　8月　東京大学医学部附属病院講師
2002年　4月　広島大学大学院教授
2006年　4月　広島大学医学部長補佐
2009年　4月　広島大学副医学部長
2010年　4月　広島大学医学部長(2014年3月まで)

プログラムオフィサー

津村 和大

川崎市立川崎病院
糖尿病内科 部長・臨床研究支援室 部長

プロフィール

1997年　3月　慶應義塾大学医学部医学科 卒業
1997年　4月　慶應義塾大学病院内科 研修医
2000年　6月　慶應義塾大学医学部内科学 助手
2007年　3月　京都大学大学院医学研究科 修了
2009年　4月　川崎市立川崎病院内科 医長
2012年　6月　厚生労働省 戦略研究企画・調査専門検討会委員
2015年　1月　慶應義塾大学医学部 客員講師
2015年　4月　川崎市立川崎病院糖尿病内科 部長
　　臨床研究支援室 部長
　　現在　日本糖尿病協会 幹事
　　神奈川県糖尿病協会 会長・理事長

★ 腎疾患実用化研究事業

プログラムスーパーバイザー

相川 厚

東邦大学 名誉教授

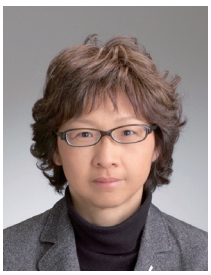
プロフィール

1979年　3月　慶應義塾大学医学部医学科卒業
1981年　6月　慶應義塾大学医学部泌尿器科学 助手
1983年　7月　防衛医科大学校泌尿器科学 助手
1986年　5月　東邦大学医学部腎臓学研究室 助手
1989年　1月　英国王立リバプール病院腎移植ユニット 留学
1991年　3月　東邦大学医学部腎臓学講座 助手
1992年　2月　同 講師
2005年　8月　同 教授
2017年　3月　同 名誉教授
2017年　9月　医療法人 新友会 常務理事

プログラムオフィサー

内田 啓子

東京女子医科大学
保健管理センター 教授



プロフィール

1985年　3月　東京女子医科大学医学部卒業
　　4月　同 腎臓内科学教室入局
1989年 12月　米国ジョンスホプキンス大学留学
1992年 12月　東京女子医科大学腎臓内科 助教
2005年　6月　同 講師
2008年　8月　同 准教授
2013年　4月　同 学生健康管理室 教授
　　同 腎臓内科学教授兼務
2016年　4月　同 保健管理センター長

プログラムオフィサー

富野 康日己

医療法人社団松和会 理事長

プロフィール

1974年　3月　順天堂大学医学部卒業
1974年　4月　市立札幌病院中央検査科病理部臨床修練医
1977年　4月　市立札幌病院内科臨床修練医
1979年　4月　東海大学医学部内科助手
1984年　4月　東海大学医学部内科講師
1988年 10月　順天堂大学医学部腎臓内科学講座助教授
1994年　7月　順天堂大学医学部腎臓内科学講座教授
2004年　4月　順天堂大学医学部付属順天堂医院副院長
2006年　4月　順天堂大学医学部長、順天堂大学理事・評議員
2015年　4月　医療法人社団松和会常務理事・アジア太平洋腎研究推進室長、順天堂大学名誉教授、東海大学客員教授
2019年　6月　医療法人社団松和会 理事長

プログラムオフィサー

長浜 正彦

聖路加国際病院 腎臓内科 医長

プロフィール

1999年　3月　日本医科大学卒業
1999年　4月　聖路加国際病院内科 研修医
2003年　4月　University of Pennsylvania 腎臓内科 リサーチフェロー
2004年　6月　Pennsylvania Hospital 内科レジデント
2007年　7月　Virginia Commonwealth Univ Hume-Lee移植センター 移植フェロー
2008年　7月　Virginia Commonwealth University 腎臓内科 腎臓内科フェロー
2010年　8月　聖路加国際病院 腎臓内科 医幹
2014年　4月　聖路加国際病院 腎臓内科 医長
2016年　4月　聖路加国際病院 内科専門研修 プログラムディレクター

プログラムオフィサー

濱野 高行

名古屋市立大学 腎臓内科学分野
教授

プロフィール

1998年　3月　大阪大学医学部医学科卒業
1998年　6月　大阪大学医学部附属病院内科研修医
1999年　6月　大阪府立病院（現大阪府立急性期・総合医療センター）研修医
2000年　6月　関西労災病院内科レジデント
2005年　4月　大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
2005年　4月　大阪大学医学部附属病院血液浄化部医員
2007年　4月　大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科助教
2008年 10月　ペンシルバニア大学臨床疫学・生物統計学フェロー
2012年　4月　大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座助教
2015年　4月　大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座准教授
2018年　4月　大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学寄附講座准教授
2019年　8月　名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学分野教授

プログラムスーパーバイザー

北村 惣一郎

循環器病研究振興財団 理事長

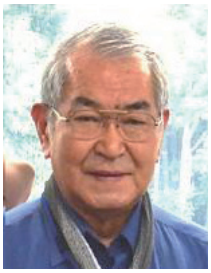
プロフィール

1965年　3月　大阪大学医学部医学科卒業
1980年　7月　大阪大学医学部講師
1981年　4月　奈良県立医科大学教授(外科学)
1997年 10月　国立循環器病センター副院長、奈良県立医科大学名誉教授
2000年　7月　国立循環器病センター病院長
2001年　4月　国立循環器病センター総長
2008年　4月　国立循環器病研究センター(改称)名誉総長
2009年　4月　堺市医療監
2012年　4月　地方独立行政法人 堺市立病院機構理事長
2016年　4月　堺市立病院機構、堺市立総合医療センター 名誉理事長
2016年　6月　公益財団法人 循環器病研究振興財団 理事長

プログラムスーパーバイザー

小寺 良尚

愛知医科大学　名誉教授



プロフィール

1967年　3月　名古屋大学医学部医学科卒業
1968年　9月　名古屋第一赤十字病院内科　医員
1972年 12月　米国スローンケタリング癌研究所 研究員
1975年　9月　米国バージニアメイソン研究所　講師
1979年　6月　名古屋大学医学部内科学第一講座 講師
1985年 10月　名古屋第一赤十字病院　内科部長
1993年　4月　同 造血細胞移植センター長
2008年　4月　愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座 教授
2018年　4月　愛知医科大学名誉教授、同 造血細胞移植センターアドバイザー

プログラムオフィサー

祝迫 惠子

同志社大学 生命医科学部
医生命システム学科 教授

プロフィール

1990年　3月　神戸薬科大学薬学部衛生薬学科卒業
1990年　4月　(株)武田薬品工業 フードビタミン研究所
1999年　3月　浜松医科大学医学部医学科卒業
1999年　4月　京都大学医学部附属病院外科 研修医
2000年　4月　大阪赤十字病院外科 医員
2008年　3月　京都大学大学院医学研究科単位取得退学
2008年　7月　米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 博士研究員
2011年 10月　京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科 医員
2012年　4月　大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学 助教
2013年 11月　京都大学大学院医学研究科標的治療腫瘍学 特定講師
2017年　7月　京都大学ウイルス再生医学研究所再生免疫学特定講師
2018年　4月　同志社大学生命医科学部医生命システム学科 教授

プログラムオフィサー

前田 優香

国立がん研究センター研究所
腫瘍免疫研究分野 研究員

プロフィール

2010年　3月　三重大学大学院医学系研究科 修士課程 修了(珠玖 洋教授)
2013年　3月　大阪大学医学系研究科 博士課程 修了(坂口志文教授)
2013年　5月　米国ニューヨーク市 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Wolchok Lab) リサーチフェロー
2015年　4月　国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 研究員

プログラムオフィサー

山口 照英

日本薬科大学 客員教授

プロフィール

1976年　3月　神戸大学大学院理学研究科修了
1976年　4月　東京都臨床医学研究所・研究員
1987年 10月　国立衛生研究所・主任研究官
2002年　4月　国立薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部長
2006年　4月　同 研究所・生物薬品部長
2010年　4月　医薬品医療機器総合機構・テクニカルエキスパート
2013年　4月　国立薬品食品衛生研究所・生物薬品部主任研究官
2015年　4月　日本薬科大学・客員教授
2016年　6月　金沢工業大学・加齢医工学先端技術研究所所長

プログラムオフィサー

横田 裕行

日本医科大学大学院 医学研究科
救急医学分野 教授

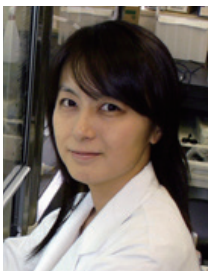
プロフィール

1980年　3月　日本医科大学医学部卒業
1985年　3月　日本医科大学大学院卒業(脳神経外科)
1991年　3月　日本医科大学講師(救急医学)
1994年　1月　日本医科大学助教授(救急医学)
同 千葉北総病院救命救急部部長
2000年　4月　日本医科大学多摩永山病院救命救急センター副センター長
2000年 11月　米国ベイラー医科大学脳神経外科　留学
2007年　4月　日本医科大学医学部教授(救急医学)
2008年　4月　日本医科大学大学院教授(救急医学)
同 附属病院高度救命救急センター長
2017年　2月　一般社団法人日本救急医学会代表理事

プログラムオフィサー

和田 はるか

北海道大学 遺伝子病制御研究所
講師



プロフィール

2004年　3月　東京大学大学院
新領域創成科学研究科
先端生命科学専攻 博士課程 修了
2004年　4月　独立行政法人　理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員
2007年　4月　聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
助教
2011年　4月　北海道大学　遺伝子病制御研究所 助教
2012年　4月　北海道大学　遺伝子病制御研究所 講師

★ 慢性の痛み解明事業

プログラムスーパーバイザー

眞下 節

大阪大学 名誉教授

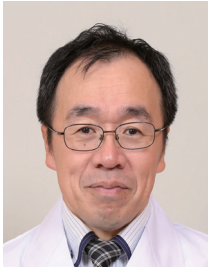
プロフィール

1973年　3月　大阪大学医学部医学科
卒業
1974年　8月　大阪府立病院麻酔科医員
1976年　9月　大阪大学医学部助手(麻酔学)
1977年　7月　米国カンサス大学、ユタ大学留学
1981年 10月　大阪大学医学部助手(麻酔学)
1983年　4月　大阪大学医学部講師(麻酔学)
1992年　4月　大阪大学医学部助教授(麻酔学)
1999年　1月　大阪大学医学部教授(麻酔学)
1999年　4月　大阪大学大学院医学系研究科教授
2006年　9月　附属病院疼痛医療センター長(兼任)
2012年　4月　市立豊中病院総長
2013年　8月　市立豊中病院総長兼病院長
2016年　4月　市立豊中病院総長
2019年　9月　市立豊中病院顧問(大阪大学名誉教授)

プログラムオフィサー

牛田 享宏

愛知医科大学 医学部
学際的痛みセンター 教授



プロフィール

1991年　3月　高知医科大学医学部医
学科卒業
1995年　3月　高知医科大学大学院医学研究科
博士課程修了博士(医学)取得
Univ. of Texas Medical Branch, Dept of
Neuroscience and Anatomy 客員研究員
2004年　4月　高知大学医学部附属病院整形外科 講師
2007年　2月　愛知医科大学病院痛みセンター部長
愛知医科大学医学部学際的痛みセンター教授
2010年　4月　愛知医科大学学際的痛みセンターセンター長
2013年　4月　愛知医科大学運動療育センターセンター長(兼任)

プログラムオフィサー

中江 文

大阪大学大学院 生命機能研究科
特任教授

プロフィール

1995年　3月　大阪大学医学部医学科
卒業
1995年　6月　大阪大学医学部附属病院非常勤医員
1997年　6月　市立豊中病院麻酔科 医員
2004年　7月　大阪大学附属病院 医員
2004年 11月　大阪大学大学院医学系研究科 特任助手
2007年　4月　大阪大学大学院医学系研究科 助教
2009年 10月　大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授
2014年　8月　大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任
准教授
2016年　4月　大阪大学大学院生命機能研究科 特任准教授
2018年　1月　情報通信研究機構 脳情報通信融合研究セン
ター 主任研究員
2018年　7月　大阪大学大学院生命機能研究科 特任准教授
2019年　1月　大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授

講　演

プレナリーセッション

市民向けセッション

講 演 Ⅰ

講 演 Ⅱ

講 演 Ⅲ

サイバニクスによる医療イノベーション最前線
～ 人に寄り添う医療機器が創る未来 ～

山海 嘉之
筑波大学 システム情報系教授／サイバニクス研究センター研究統括
CYBERDYNE(株) 代表取締役社長／CEO

プレナリーセッション

■ プロフィール

筑波大学システム情報系教授、サイバニクス研究センター研究統括、CYBERDYNE(株)代表取締役社長／CEO。筑波大学サイバニクス研究センター長、内閣府ImPACT:革新的研究開発推進プログラム プログラム・マネージャー、内閣府FIRST:最先端サイバニクス研究プログラム研究統括、日本ロボット学会理事、評議員、欧文誌Advanced Robotics理事、委員長等を歴任。日本ロボット学会フェロー、計測自動制御学会フェロー、世界経済フォーラムGlobal Future Council (Production)、第四次産業革命センター(サンフランシスコ)センターパートナー。

■ 発表の要旨、会場へのメッセージ

「人」と「サイバー・フィジカル空間」を一体的に扱う科学技術基盤として、人・ロボット・情報系が融合複合した新学術領域【サイバニクス(Cybernics)】が創生され、これを駆使することで、医療・福祉・生活領域(職場環境を含む)への様々な革新技術が創り出される状況になった。脳神経・筋系疾患へのサイバニクス治療(医療用HALによる機能改善・機能再生治療)、身体機能が低下した方への自立支援・生活支援、厳しい身体負荷作業を支援する作業支援、動脈硬化や心機能の検査・早期発見・予防のためのバイタルモニタリング、最先端AIロボットによる作業代行など、医療・福祉・生活等様々な分野での革新技術の導入が始まった。人に関する技術の社会実装には、様々な観点からの取り組みが必要となる。特に、従来にない革新的医療技術が登場した際には、国際規格の策定にいたるまで取り組みの範囲は広がっていく。本講演では、最新のサイバニックシステムとその社会実装の状況を述べながら、日本発の革新技術が国際標準の治療となり社会実装されるためには、どのような取り組みが必要なのかについて、実例を交えながら講演する。

Prof. Sankai, University of Tsukuba / CYBERDYNE Inc.

糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析
―バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発―

森下 義幸
自治医科大学 医学部 総合医学第1講座(腎臓内科)・教授

平井啓之[1]、青松昭徳[1]、長田太助[1]、岡田浩一[2]、長谷川元[2]、竹田徹朗[3]、中川直樹[4]

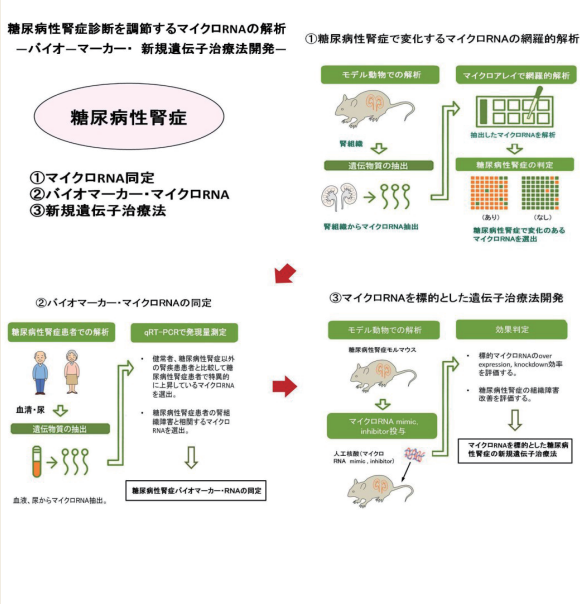
[1] 自治医科大学、[2] 埼玉医科大学、[3] 獨協医科大学、[4] 旭川医科大学

■ 発表の要旨

糖尿病性腎症は糖尿病に合併する慢性腎臓病で、その多くが透析や腎移植が必要となる腎不全に進展し、患者さんの予後悪化、生活の質低下、医療費増大に関与している。この原因として、糖尿病性腎症の簡便で侵襲が少ない正確な診断法と特異的治療法が確立していないことがある。近年、早期診断法や治療法がなかった分野でマイクロRNAの有用性が注目されています。マイクロRNAはもともと遺伝子に組み込まれている、タンパク質へ翻訳されない機能性RNAで、遺伝子から段階的に生成され、最終的に20-25塩基長の短いスモールRNAになる。ヒトでは1900種類程度のマイクロRNAがあることが報告されている。この小さなマイクロRNAは1種類が平均数百のメッセンジャーRNAの調節を介して、タンパク質発現を調整している。マイクロRNAは血液・尿にも安定して存在していること、疾患早期から発現変化していること、疾患の治療に期待できることから一部の癌や炎症・線維化疾患で早期診断マーカーおよび治療薬としての有用性が報告され、すでに一部臨床応用されている。しかし糖尿病性腎症の特異的な診断マーカーおよび治療薬として有用なマイクロRNAは未だ同定されていない。本研究で、我々は糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAを解析し、血液で測定可能な糖尿病性腎症の診断マーカーとなるマイクロRNAを発見し、さらにマイクロRNAによる糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法を開発した。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAを解析し、血液中で測定可能な糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAを同定する。
- マイクロRNAを標的とした糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法を開発する。

患者さんに届けたいこと

- 糖尿病性腎症の簡便で侵襲が少ない正確な診断ができる検査
- マイクロRNAによる糖尿病性腎症の新規遺伝子治療法

研究概要

糖尿病性腎症モデルマウス腎臓でコントロールマウスと比較して有意変化するマイクロRNA(miRNA)をマイクロアレイ法で網羅的解析し、1882種類のmiRNAのなかから糖尿病性腎症マウスで有意に上昇 (11種)または低下(14種)するmiRNAを選出した。次に選出したmiRNAのヒトでの変化を健常人(20例)、腎障害のない糖尿病患者(10例)、腎生検で確定診断された糖尿病性腎症患者(20例)、腎生検で確定診断された糖尿病性腎症以外の腎疾患患者(50例:IgA腎症20例、膜性腎症10例、腎硬化症5例、間質性腎炎5例, 微小変化ネフローゼ5例、ループス腎炎5例)の血清での発現変化をqRT-PCR法を用いて比較検討し、糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAを2種類(miroRNA-181b-5p、microRNA-125b-5p)同定した。これらのmiRNAのうちmiRNA-181b-5p-mimicを糖尿病性腎症モデルマウスに投与したところ腎でmiRNA-181b-5p過剰発現を介した糖尿病性腎症治療効果を認めた。

肺移植における体外肺灌流保存（EVLP）を用いたマージナルドナー肺の治療

伊達 洋至
京都大学 大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学 教授

芳川豊史[1]、中島大輔[1]、濱路政嗣[1]

[1] 京都大学

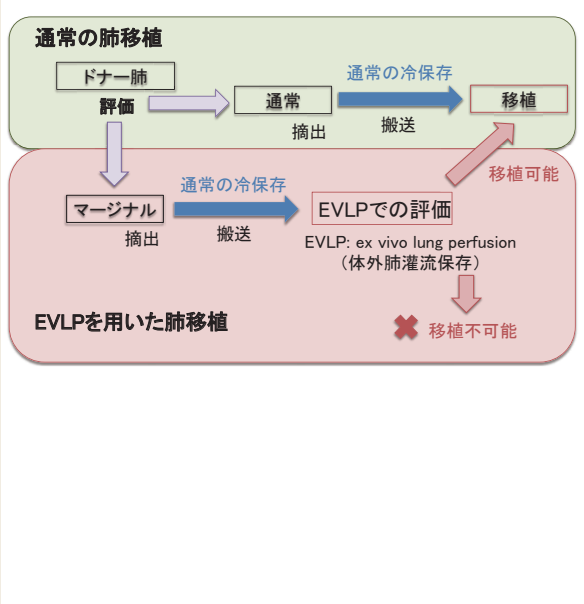
発表の要旨

脳死ドナー肺は、脳死関連肺障害、肺水腫、輸血、人工呼吸器関連肺障害（圧外傷や感染）、外傷、誤嚥性肺炎などによる様々な肺障害を受けている可能性があり、移植に使用できるかどうか判断が難しい肺（マージナル肺）が存在している。本邦における現行の脳死肺移植では、ドナー肺は摘出後、冷やした臓器保存液に浸して、移植まで保存される。したがって、これまでマージナル肺については、障害の程度を含めた肺の機能を、移植前に正しく評価する方法がなく、しばしば使用が見送られてきた。

体外肺灌流保存（Ex Vivo Lung Perfusion:EVLP）は、正常体温下で換気・灌流しながら臓器を保存することにより、体外での肺機能評価を可能とする。世界では、すでに30を超える移植施設でEVLPが導入され、マージナルドナー肺の機能が移植前に適確に評価されることで、ドナー肺の使用率の増加と、良好な移植後成績が報告されている。したがって、深刻なドナー不足に悩まされている本邦においても、マージナルドナー肺の有効利用を目指して、一刻も早くEVLPを臨床導入することが肝要である。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

脳死マージナルドナー肺の有効利用:EVLPを用い、マージナルドナー肺の肺機能を移植前に正確に評価することにより、良好な移植後成績を保ちつつドナープールの拡大を目指す。

患者さんに届けたいこと

EVLPを用い、脳死マージナルドナー肺の肺機能を正確に評価することで、貴重なドナー肺を一人でも多くの方に、安全に移植できる可能性が生まれる。

研究概要

移植に使用できるかどうか判断が難しい脳死マージナルドナー肺を、通常通り摘出し、冷やした臓器保存液に浸した状態で、肺移植施設に搬送する。EVLPを用い、正常体温下で換気、灌流しながらドナー肺を保存することにより、その肺機能を4時間評価し、最終的に移植に使用するか否かを決定する。使用する場合には、通常の肺移植と同様に、レシピエントに移植し、移植後成績を評価する。

診療連携・国際連携をも視野にいれた、生活習慣病、CKDの診療の質向上に直結する多施設長期コホート研究

山縣 邦弘
筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

和田隆志[1]、柏原直樹[2]、岡田浩一[3]、長田太助[4]、旭浩一[5]、成田一衛[6]、中島直樹[7]、鶴屋和彦[8]、藤元昭一[9]、柴垣有吾[10]、西慎一[11]、横山仁[12]、近藤正英[13]、齋藤知栄[13]、杉山斉[14]、丸山彰一[15]、宮崎真理子[16]、今澤俊之[17]、安田日出夫[18]、西野友哉[19]、柴田孝則[20]、本田浩一[20]、長谷川元[3]、向山政志[21]、風間順一郎[22]

[1] 金沢大学、[2] 川崎医科大学、[3] 埼玉医科大学、[4] 自治医科大学、[5] 岩手医科大学、[6] 新潟大学、[7] 九州大学、[8] 奈良県立医科大学、[9] 宮崎大学、[10] 聖マリアンナ医科大学、[11] 神戸大学、[12] 金沢医科大学、[13] 筑波大学、[14] 岡山大学、[15] 名古屋大学、[16] 東北大学、[17] 千葉東病院、[18] 浜松医科大学、[19] 長崎大学、[20] 昭和大学、[21] 熊本大学、[22] 福島県立医科大学

■ 発表の要旨

末期慢性腎不全で新たに透析導入となる患者は人口の高齢化とともに未だ増加している。

慢性腎不全に進行する慢性腎臓病(CKD)の原因は多様であり、年齢、性別、生活習慣、環境など様々な要因により発症する。このようなCKD患者の腎機能は、ほとんど変化しないものから、急速に悪化するものまで様々である。

我々は1)かかりつけ医のもとで診療を受ける軽症CKD患者の長期予後調査(FROM-J研究)、2)腎臓専門医で診療を受ける進行性CKD患者の前向きコホート研究(REACH-J研究)、3)一般住民の特定健診結果からの予後調査、4)国保データベース(KDB)、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いたビッグデータ解析による実態調査を行っている。CKDの全体像の把握にはこのような多様な患者さんたちでの検討が必須であり、予後不良因子、最適な診療態勢、治療方法のあり方について発表の予定である。

最終的にはかかりつけ医のもとで診療を受けるCKD患者への最良の診療体制を示し、腎専門医のもとで診療を受ける進行したCKD患者の最良の診療方法を検討し、従来知ることのできなかった月単位でのわが国の末期慢性腎不全の実態把握を行い、日本発のエビデンスを発信する。これらのエビデンスをもとに、先進的なCKD重症化予防、末期慢性腎不全減少への実現実践のための体制を確立することが研究全体の目的である。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

- わが国の慢性腎臓病および末期腎不全の正確な現状を明らかにし、危険因子の解明を目指す。
- 慢性腎臓病重症化予防のために有効な診療システムを確立し、合併症を予防し透析導入を回避する診療の実践を目指す。

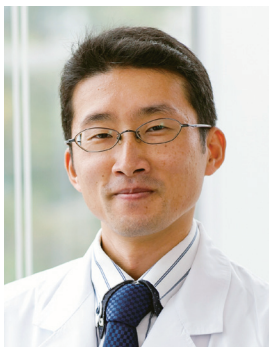
患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病の進行を抑制し、合併症を防ぎ、透析導入を回避する診療体制を構築すること。

研究概要

特定健診、国保データベース(KDB)、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)から成るビッグデータから慢性腎臓病と末期腎不全の実態調査を行い、かかりつけ医における慢性腎臓病重症化予防のための診療システムの長期効果の検証と、腎専門医における診療実態調査をもとに、最良の慢性腎臓病の重症化予防のための診療システムを確立する。

神経画像検査法を用いた中枢性脳卒中後疼痛の客観的指標の探索と革新的非侵襲脳刺激療法の開発



細見 晃一
大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学・特任講師(常勤)

齋藤洋一[1]、貴島晴彦[1]、柴田政彦[2]、渡邉嘉之[3]

[1] 大阪大学、[2] 奈良学園大学、[3] 滋賀医科大学

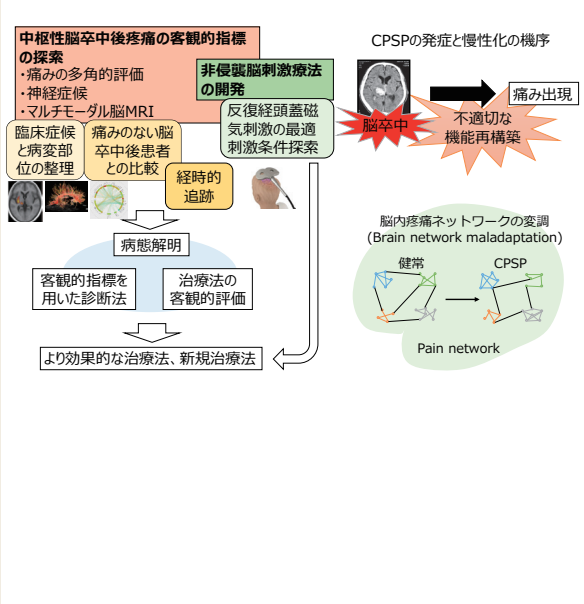
発表の要旨

中枢性脳卒中後疼痛(CPSP)は、脳血管障害に伴う体性感覚神経系の病変によって生じる神経障害性疼痛であり、決め手となる有効な治療法がない代表的な難治性疼痛疾患である。CPSPは脳卒中病変による直接的な影響に加えて、疼痛認知に関わる脳内ネットワークの不適切な変調によって二次的に生じることが推察されている。本研究では、脳MRIなどを用いてCPSPの発症メカニズムを解明すると共に、脳内ネットワークの変調を改善する反復経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激療法(M1-rTMS)の最適刺激条件を検討してきた。

病変部位の詳細な検討から、視床や被殻に加えて視床島皮質投射などの特定の脳領域の損傷が関係していることを示した。また、多くのCPSP患者の臨床情報を調べることで、本邦におけるCPSP患者の特徴が明らかとなった。前向きに収集したマルチモダル脳MRIの解析からは、脳卒中による構造的な変化に続いて、痛みの自覚に関わる神経回路や脳領域に異常をきたしていることが分かってきた。M1-rTMSの臨床試験では、従来より高用量(高頻度かつ高パルス数)の刺激条件で、有効性が高いことが示され、今後の臨床試験に本研究の成果が反映されることが期待される。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 中枢性脳卒中後疼痛患者に特徴的な客観的指標の探索
- 中枢性脳卒中後疼痛患者における痛みの変動に関連した客観的指標の探索
- 中枢性脳卒中後疼痛に対する非侵襲脳刺激療法の最適刺激条件の探索

患者さんに届けたいこと

中枢性脳卒中後疼痛で苦しむ患者さんが、少しでも良い生活が送れるような新たな治療の開発を目指す。

研究概要

中枢性脳卒中後疼痛(CPSP)患者と痛みのない脳卒中後患者の臨床症候を多面的に評価し、多様な神経画像(脳MRI)を取得する。また、CPSP患者を経時的に追跡し、臨床症候と神経画像検査の変化を精査する。これらによって、CPSPの病態解明と客観的指標の探索を進める。更には、CPSPを対象とした反復経頭蓋磁気刺激による大脳皮質刺激療法の最適刺激条件の探索と長期刺激の効果を検討することで、新たな非侵襲的非薬物治療の開発を目指す。

非血縁者間末梢血幹細胞移植における新規慢性GVHD予防法と持続型G-CSFによる幹細胞動員の開発研究

豊嶋 崇徳
北海道大学 大学院医学研究院内科系部門内科学分野血液内科学教室・教授

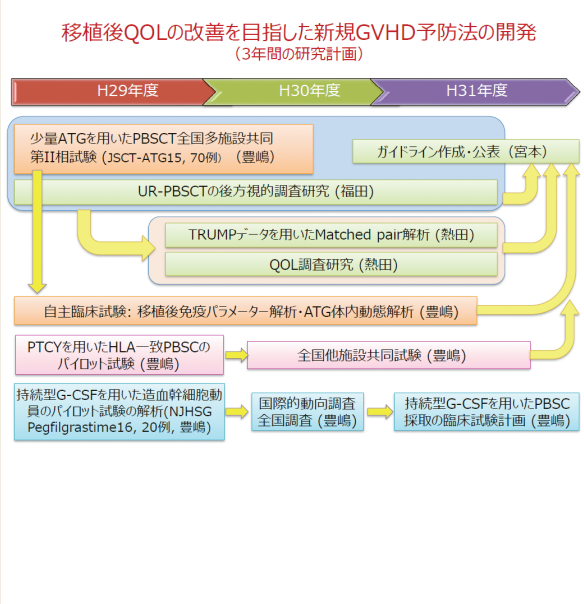
熱田由子[1]、福田隆浩[2]、宮本敏浩[3]
[1] 日本造血細胞移植データセンター、[2] 国立がん研究センター、[3] 九州大学

■ 発表の要旨

非血縁者間造血幹細胞移植に従来の骨髄移植に加え、末梢血幹細胞移植(PBSCT)が加わり、ドナーにとって選択肢が増えた。しかしこのPBSCTは十分に普及せず、その理由として①患者にとっては移植片対宿主病(GVHD)による移植後QOLの低下と、②ドナーにとってはG-CSF製剤の注射から末梢血幹細胞採取まで数日間の拘束を要すことがあげられる。本研究ではUR-PBSCTの普及促進に向けて、これらの課題に取り組む。①に対しては新規GVHD予防法の開発が必要であり、日本人に最適な抗胸腺細胞グロブリン(ATG)少量投与法と移植後大量シクロホスファミド(PTCY)法を確立する。少量ATG投与法については全国規模の臨床研究を終了し、現在その成果の解析に入った。PTCY法については臨床研究プロトコールの審査中である。また②ドナーについては現状G-CSF製剤を連日投与する必要があるが、この負担を回避する方策として、1回投与ですむ持続型G-CSF製剤を用いた末梢血幹細胞採取法を開発する。現在、企業(協和発酵キリン株式会社)と共同で、健常人での持続型G-CSFによる末梢血幹細胞動員効果を検討する治験を実施中である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

1. PBSCT後のQOLを高めるための新規GVHD予防として下記の2つ方法の開発
   1) 少量ATG法:医師主導全国共同臨床研究の実施、ガイドライン化
   2) PTCY法:医師主導パイロット臨床研究の実施
2. 持続型G-CSFによる末梢血幹細胞動員法の開発:健常者に対する企業との共同治験

患者さんに届けたいこと

末梢血幹細胞移植をより安全に実施でき、移植後のQOL向上も向上する。またドナーの負担が軽減され、国民に対しより良い造血幹細胞移植医療を提供する体制が整備される。

研究概要

1. 新規GVHD予防法の開発
   1) 少量ATG法:全国共同医師主導臨床研究を終了し、学会発表、論文化への作業を進めている。ATG使用実態、QOLの全国調査を開始した。免疫学的解析では本法の有効性と相関するマーカーが同定されつつある。
   2) PTCY法:医師主導研究プロトコールを申請中。
2. 持続型G-CSFによる幹細胞動員の開発研究
   健常人での持続型G-CSFによる末梢血幹細胞動員効果を検討する治験を、企業(協和発酵キリン株式会社)と共同で実施中。

造血細胞移植登録一元管理レジストリデータの移植成績向上に資する臨床研究への活用に関する研究

熱田 由子
日本造血細胞移植データセンター センター長

一戸辰夫[1]、田渕健[2]、高梨美乃子[3]、神田善伸[4]、諫田淳也[5]、矢部普正[6]、鍬塚八千代[7]、石田也寸志[8]、橋井佳子[9]

[1] 広島大学、[2] 都立駒込病院、[3]日本赤十字社、[4]自治医科大学、[5]京都大学、[6]東海大学、[7]名古屋大学、[8]愛媛県立中央病院、[9]大阪大学

■ 発表の要旨

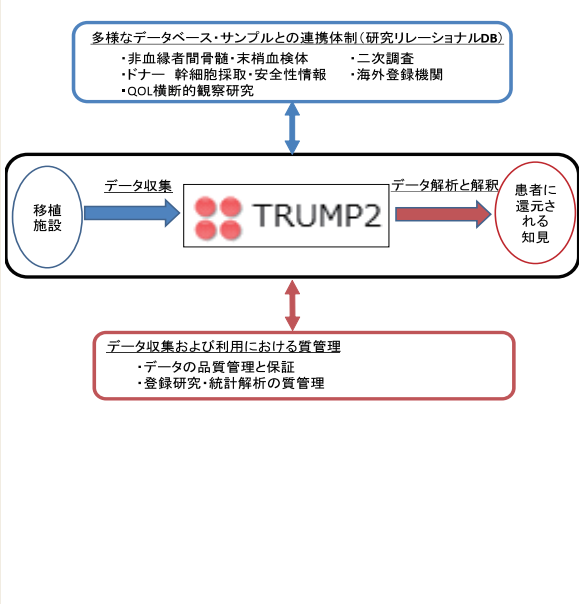
造血細胞移植医療のリアルワールドデータである造血細胞移植レジストリデータを用いた登録研究方法論を技術的に分析し、効率と質を上げ、研究登録データベースとして発展させることが本研究の目的である。

日本造血細胞移植学会と共同で国内のテーマごと研究グループを組織し、データベースを移植医・研究者に対してアクセシブルにし、登録研究を活性化した。登録研究および統計解析の質管理のために、共通の定義で基本変数が作成できるスクリプトを2種類の統計ソフトで作成し2018年度固定データセット対応版を研究者に公開した。監査を含む登録データの品質保証の方法に関して、試験実施研究を遂行した。2013年以降1年あたりの公表論文数は20編を超過している。公表論文の課題名および抄録を英語と日本語で日本造血細胞移植データセンターホームページに公開し、検索機能をつけた。

レジストリデータのより発展的な活用として、これをベースにした横断的な長期生存患者におけるQOL調査研究を実施し、1500名を超える患者参加を得、移植後の社会復帰状況とQOLとの関連を論文公表した。国際共同研究を推進し、欧州造血細胞移植学会との臍帯血移植に関する共同研究を遂行し、成果を論文公表した。非血縁者間造血幹細胞移植の患者およびドナーの採血検体から得られた保存試料の整備研究では、研究活用に適した検体保存体制を整備し、3研究に試料とデータの提供を行った。さらに、研究リレーショナルデータベース化プロジェクトの一環として、2019年度実施二次調査研究数を4研究実施した。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

造血細胞移植レジストリのデータおよび研究の品質を向上し、かつレジストリ研究を活性化することで「一度入力、多く活用」のデータベースとして発展させること。

患者さんに届けたいこと

日本国内の造血細胞移植のレジストリデータを、移植医療の発展のための研究に活用し将来の移植医療に役立つエビデンスを多く創出できることを目標としている。

研究概要

造血細胞移植医療のリアルワールドデータである造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP®）を用いて収集したレジストリデータを用いた登録研究方法論を技術的に分析し、効率と質を上げるとともに、多様なデータベース・サンプルとの連携体制を構築することにより、TRUMP®データベースを研究リレーショナルデータベースとして発展させることを目的として、登録研究の活性化研究、登録研究・統計解析の質管理研究、データの品質管理と保証研究、調査項目定義明確化研究を実施した。

腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究

和田 隆志
金沢大学 医薬保健研究域医学系・教授

永森收志[1]、古市賢吾[2]、坂井宣彦[3]、岩田恭宜[3]

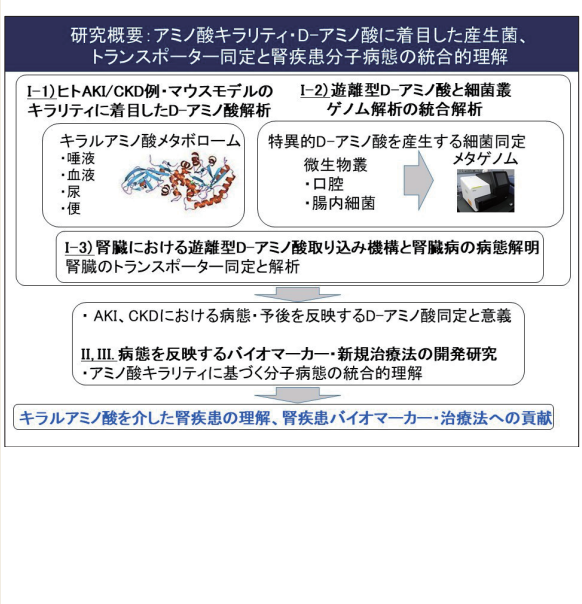
[1] 奈良県立医科大学、[2] 金沢医科大学、[3] 金沢大学

■ 発表の要旨

腎臓は、全身臓器と連携し生体恒常性の維持に寄与する臓器である。そのため、種々の原因により腎機能が低下すると、生体恒常性が破綻し、全身の臓器障害リスクとなる。また、腎障害は寿命にかかわることも報告され、腎障害の原因究明と対策は、重要な課題である。最近、生体に共存する細菌叢と様々な疾患との関連が注目されている。我々は、腎障害と腸内細菌、特に腸内細菌由来物質としてアミノ酸に注目している。最近の分析技術の向上により、アミノ酸は光学異性体であるL体とD体、それぞれに分離し測定することが可能となっている。その結果、L体とD体は、生体内で異なる動きを示し、さらに機能的にも異なることが明らかとなってきた。これまで我々は、腎障害患者の細菌叢、血液、尿サンプルを用いてアミノ酸分析を行った。その結果、腎障害に関係する候補物質としてD-アミノ酸を見出した。さらに、D-アミノ酸の産生菌を同定する目的で細菌叢解析を行っている。アミノ酸解析結果と細菌叢解析結果を比較検討することで、腎臓病に関連するD-アミノ酸産生菌の同定を行う予定である。くわえて慢性腎臓病モデルを作成し、腎臓におけるD-アミノ酸取り込み機構の解明を目指す。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 微生物-キラルアミノ酸を介した腎臓病進展機序を解明する
- D-アミノ酸の生体への取り込み機構に関与するトランスポーターを同定する
- D-アミノ酸産生菌自体ならびに菌代謝経路からの新規創薬を目指す

患者さんに届けたいこと

微生物-キラルアミノ酸に着目して、腎臓を中心とした全身臓器連関機序の解明を目指す。これにより、新しい腎臓病および様々な全身疾患に対する診断法ならびに治療法の開発につながることが期待される。

研究概要

腎臓病の原因解明を目的として、健常者および腎臓病患者より、細菌叢、血液、尿サンプルを回収した。腎障害に関係する候補物質としてD-アミノ酸を見出しており、現在詳細な病態解析を進めている。また、D-アミノ酸産生菌を同定する目的で、細菌叢の16S rRNA解析を行い、目標症例数を満たす72例を終了した。現在、D-アミノ酸データおよび細菌叢データを突合することで、D-アミノ酸産生菌の同定を試みている。くわえて、慢性腎臓病モデルマウスを作成した、腎臓におけるD-アミノ酸取り込み機構の検討を行っている。

炎症の収束に着目した腎疾患の病態解明

藤生 克仁
東京大学 大学院医学系研究科／医学部附属病院 先進循環器病学講座 特任准教授

中山幸輝[1]、小島敏弥[1]、荷見映理子[1]

[1] 東京大学

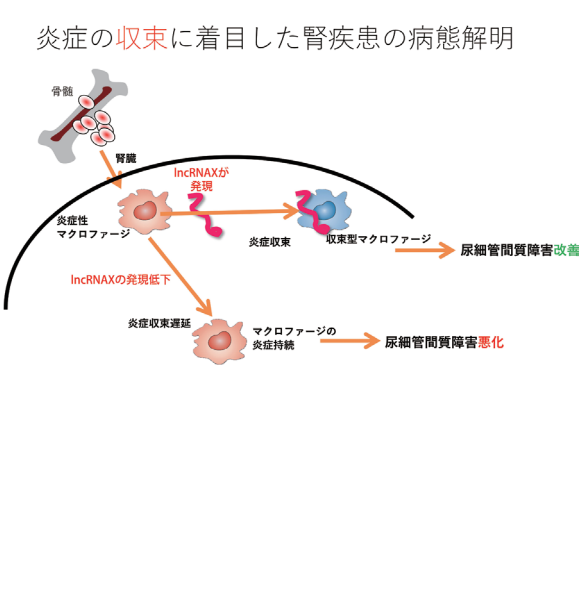
■ 発表の要旨

慢性腎臓病はわが国において1,330万人と推定され(Imai et at, Clin Exp Nephrol, 2009; 13: 621-30)、慢性腎臓病患者は腎代替療法が必要となる末期腎不全に至るため、患者の予後改善、生活の質の改善の面から、さらに医療経済的観点からも慢性腎不全の進行原因を明らかにし、新しい治療法を開発することが急務である。最近、eGFRの変化率が慢性腎臓病に対する治療効果のサロゲートマーカーとして提唱され(腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン、2018)、軽度腎障害の段階からの介入や患者における臨床効果の検討がしやすくなったが、実際に慢性腎臓病に効果があった薬剤は少ない。腎臓病のfinal common pathwayである尿細管間質障害が、より早期からの介入し得る新しい治療法の標的として着目されている。

我々は、腎臓の尿細管間質障害において、炎症惹起に重要な炎症細胞である炎症性単球・マクロファージが細胞自律的に炎症を収束させる機構があり、その鍵分子として新規long non coding RNA(lncRNA)を同定した。多くの腎疾患の治療に適応できる可能性が高く、その進捗を報告する。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 炎症収束遅延による腎疾患発症メカニズムの解析
- lncRNAによる炎症収束メカニズムの解析
- lncRNAによる炎症収束メカニズムを利用した腎疾患治療法の開発

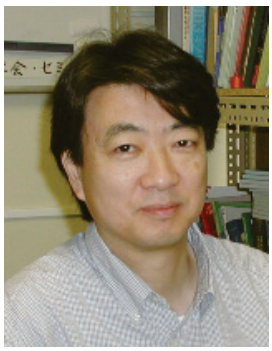
患者さんに届けたいこと

腎臓の中の炎症が腎疾患の原因であることは、以前から知られている。炎症を抑制する研究・治療は存在したが、炎症の収束に関する研究はこれまでほとんどなかった。新しい機序の治療法の開発が期待できる。

研究概要

本研究では、腎臓病の進展機序として炎症の収束遅延に着目し、炎症収束機序の関与を明らかにし、治療法を開発することを目標とする。炎症の収束に重要な新規lncRNAを同定した。新規lncRNAによる炎症収束効果およびその機序を腎障害モデル動物および培養細胞で解明する。本研究の結果、腎疾患において炎症収束遅延がその病因の一つであり、新規lncRNAが治療標的であることを示し、治療法を開発する。

三叉神経障害性疼痛に対する新たな予防および治療システムの構築



岩田 幸一
日本大学 歯学部・教授

篠田雅路[1]、小林真之[1]

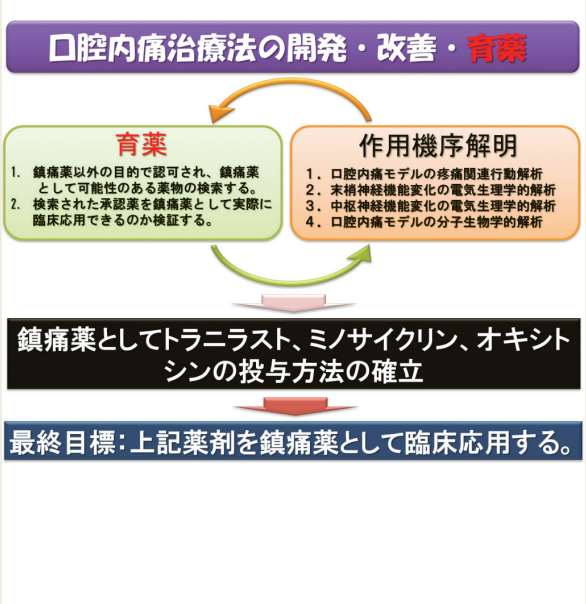
[1] 日本大学

発表の要旨

歯科臨床では抜歯、歯髄の除去、外科矯正あるいは顎骨腫瘍の切除等に伴って、三叉神経が損傷を受けることがある。三叉神経が損傷されると損傷神経には損傷電位が発生し、神経活動が著しく亢進する。これにより三叉神経節内における衛星細胞の活性化やマクロファージの遊走などが引き起こされ、三叉神経節内の様々な細胞における物質合成の亢進や神経可塑的変化が誘導され、三叉神経節細胞の感作が起こる。三叉神経節細胞に生じた異常興奮は三叉神経脊髄髄路核尾側亜核(Vc)および上部頸髄(C1/C2)に存在するミクログリアやアストロサイトの活性化あるいはマクロファージの遊走などを引き起こし、VcおよびC1/C2侵害受容ニューロンは感作され、中枢性の過敏化が誘導される。さらに、これらの異常興奮は大脳皮質に伝達され、異常な痛みが誘導される。本プロジェクトではTRPV2阻害薬であるトラニラスト、ミクログリアの活性化阻害薬であるミノサイクリンおよび下垂体後葉ホルモンの一つであるオキシトシンをターゲットとし、さらに実際に臨床で使用されているレーザーを併用することによって新たな疼痛治療法の開発を進めている。本シンポジウムでは、それぞれの薬物にレーザーを併用した疼痛治療方法に関して、三叉神経障害性疼痛モデル動物を用いた実験によって得た知見を報告する。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

本プロジェクトでは、すでに臨床で他の目的で使用されている承認薬を口腔顔面領域に発症した神経障害性疼痛の予防および治療に応用することを目指している。

患者さんに届けたいこと

本プロジェクトでは臨床の現場において他の目的で使用されている承認薬を口腔顔面の神経障害性疼痛治療に応用するため、新たな薬物を開発する必要がなく、より短期間で効率的に新規治療法の開発が可能である。

研究概要

本プロジェクトでは口腔粘膜損傷モデル動物を用いて、TRPV2阻害薬であるトラニラスト、ミクログリアの活性化阻害薬であるミノサイクリンおよび下垂体後葉ホルモンの一つであるオキシトシンをターゲットとして、さらに実際に臨床で使用されているレーザーを併用することにより、鎮痛効果の有無および効果の程度を行動学的、電気生理学的および分子生物学的手法を用いて解析してきた。

標的細胞特異的なエピジェネティクス網羅解析による遷延性術後疼痛の分子病態解明およびその予防アルゴリズム開発を目指した最先端基礎研究

成田 年
星薬科大学 薬理学研究室

五十嵐勝秀[1]、葛巻直子[1]、田村英紀[1]、大塚まき[1]、濱田祐輔[1]

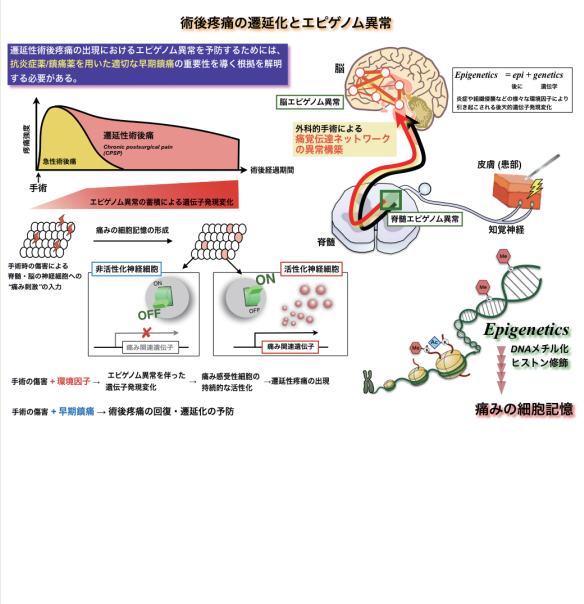
[1] 星薬科大学

■ 発表の要旨

遷延性術後疼痛とは手術による痛みが創傷治癒後も継続する状態を示し、術後における患者の QOL を著しく低下させるため、その対策が重要課題となっている。しかしながら、遷延性術後疼痛の実態は未だ明らかとなっていない点が多いため、本研究課題では基礎研究の側面より、術後疼痛の遷延化に関わる脊髄あるいは脳内分子機構を明らかにするため、後生的遺伝子修飾（エピゲノム修飾)に伴う遺伝子発現の変化について多角的に検討した。本研究課題を通して、臨床現場に則した新たな遷延性術後疼痛モデルの作製を行い、脊髄あるいは脳内における遷延性術後疼痛により活性化される細胞を特定した。また、遷延性術後疼痛による脊髄内における軸索再生補助遺伝子や疼痛関連遺伝子の長期的な発現にエピゲノム修飾が関与している可能性を明らかにした。さらには、遷延性術後疼痛モデルを用いて、術前あるいは術中に疼痛コントロールを行うことにより、痛みの遷延化を抑制できる可能性が示唆された。以上より、手術による深部までの侵襲は、中枢性感作を惹起させ、遷延性術後疼痛の形成に関わるため、患部の治療に加えて、適切な疼痛コントロールが必要である可能性が示唆された。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 遷延性術後疼痛の原因究明と、難治化メカニズムの解明（特に、遷延性術後疼痛の難治化に対するエピゲノム異常の関与を明らかにする。)
- 適切な早期鎮痛の科学的意義と治療アルゴリズムの構築

患者さんに届けたいこと

- 基礎研究により、外科的侵襲に伴い、遷延性術後疼痛が起こりうることを実証し、その防止（軽減）対策を提案する。
- 本研究より、術後の疼痛により惹起される QOL の低下を改善させる治療法を提案する。

研究概要

本研究では、術後疼痛の遷延化メカニズムを解明するため、遷延性術後疼痛時における脳内あるいは脊髄内で引き起こされている遺伝子発現を網羅的に解析し、遷延化に関わるエピゲノム修飾を抽出する。また、痛みの入力により活性化し、感作される細胞を同定する。こうしたアプローチから見出したエビデンスをもとに、早期鎮痛による治療アルゴリズムを構築する。

循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

小室 一成
東京大学 医学部附属病院 循環器内科 教授

筒井裕之[1]、中村正人[2]、伊苅裕二[3]、井手(松尾)友美[1]、松島将士[1]、眞茅みゆき[4]、宮本恵宏[5]、西村邦宏[5]、天野哲也[6]、石井秀樹[7]、隈丸拓[8]、波多野将[8]

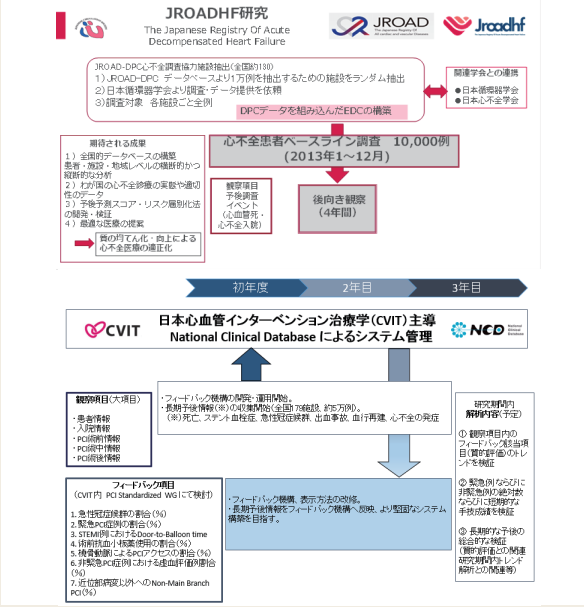
[1]九州大学、[2]東邦大学、[3]東海大学、[4]北里大学、[5]国立循環器病研究センター、[6]愛知医科大学、[7]名古屋大学、[8]東京大学

■ 発表の要旨

我が国において循環器疾患は死因の3割、国民医療費の傷病別内訳では最大となる2割を占め、医療現場や社会に対する負担は極めて大きなものになっている。これに対する施策を講じるためには、患者一人一人に提供されている医療の内容のみならず、医療施設・地域ごとの治療内容について明らかにする必要がある。しかし、これまで基礎資料とすべき十分な悉皆性あるいは代表性と詳細性を兼ね備えた全国規模のデータベースは存在しなかった。そこで本研究では、日本循環器学会が実施している「循環器疾患診療実態調査」で収集されたDPCデータベースに登録された心不全患者のデータ、及び日本心血管インターベンション治療学会主導の冠動脈インターベンション(PCI)レジストリーを用いて、心不全患者及びPCI施行患者のそれぞれについてデータベースの構築を行うとともに、予後調査を行った。心不全研究では128施設から13238症例の心不全入院症例を、冠動脈疾患研究では179施設から49014例のPCI施行症例を登録でき、わが国では初めての悉皆性のある大規模全国心不全及びPCIレジストリーが完成した。本データベースは、DPCデータ、レセプトデータ、および医療情報、予後情報を有しており、詳細な検査・治療内容の検証、心不全及びPCIの診療実態および予後を予測する因子の解析が可能であることが示された。。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 心不全データベースの構築、及び現在の治療実態の解析
- 心不全重症化の予後予測スコアやリスク層別化法の開発・検証
- 冠動脈インターベンション(PCI)データベースの解析データを用いた施設毎への診療実績フィードバック機構の開発
- PCI施行後1年間の予後追跡及び予後予測因子の同定

患者さんに届けたいこと

わが国における心不全・冠動脈疾患診療の適正化を実現することにより、心不全・冠動脈疾患患者の予後を改善し、国民に成果を還元すること。

研究概要

心不全については「循環器疾患診療実態調査」で収集されたDPCデータベースに登録された心不全患者のデータ、冠動脈疾患においては日本心血管インターベンション治療学会主導の冠動脈インターベンション(PCI)レジストリーを用いて、心不全患者及びPCI施行患者のそれぞれについてデータベースの構築を行うとともに、予後調査を行った。わが国では初めての悉皆性のある大規模全国心不全及びPCIのレジストリーが完成し、心不全及びPCI施行患者診療実態の詳細な解析に至った。

脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究

飯原 弘二
九州大学 大学院医学研究院脳神経外科・教授

小笠原邦昭[1]、北園孝成[2]、塩川芳昭[3]、冨永悌二[4]、豊田一則[5]、宮地茂[6]、小川久雄[5]、安田聡[5]、西村邦宏[5]、東尚弘[7]、坂本哲也[8]

[1]岩手医科大学、[2]九州大学、[3]杏林大学、[4]東北大学、[5]国立循環器病研究センター、[6]愛知医科大学、[7]国立がん研究センター、[8]帝京大学

■ 発表の要旨

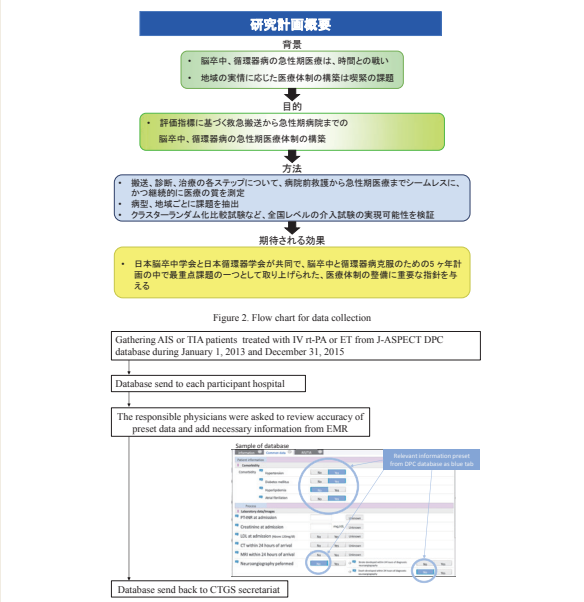
脳梗塞急性期治療に関する臨床指標(QI)を策定した。策定した臨床指標を継続的にモニターするため、「Close The Gap – Stroke(CTGS)」と名付けた急性期脳卒中の医療の質評価プログラムを開発した。

J-ASPECT参加施設を対象として、DPC情報に指標の算出に必要な付加情報を追加することで、脳卒中センターの評価指標の計測を行った。173施設から急性期血行再建術8487症例を収集し、一次脳卒中センターのQIの遵守率では「来院からrt-PA静注療法まで60分以内の施行」を含む5つの項目の遵守率が低く、包括的脳卒中センターのQIの遵守率では「来院から脳血管画像まで30分以内の施行」の項目で遵守率が低かった

また循環器病についてもJROAD-DPCを用いた評価指標の計測を行った。ガイドライン推奨薬剤の処方率が高い病院ほど院内死亡率が低いという結果であった。4薬剤、6項目で、病院ごとに処方スコアを作成し、予後との関係を検討すると、スコアが高い病院ほど、死亡率が低い傾向を認めた。これらの脳卒中、循環器病のQIの遵守率の低い項目に対して今後介入することで、医療の質が向上する可能性が高く、遵守率の低かった施設を対象としてクラスターランダム化比較試験を行うことが最終的なアウトカムの改善に寄与することが期待される。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

本邦の最大の脳卒中・循環器疾患の大規模データベースを活用し、本邦の実情に応じた評価指標を軸に、医療圏ごとに至適な救急搬送から急性期病院までを包括する急性期医療体制の構築を目指す。

患者さんに届けたいこと

日本脳卒中学会と日本循環器学会が共同で、脳卒中と循環器病克服のための5ヶ年計画の中で最重点課題の一つとして取り上げられた、医療体制の整備に重要な指針を与え、本邦の死因の約26%、国民医療費の約20%を占める脳卒中を含む循環器疾患を制圧すること。

研究概要

脳卒中、循環器病の急性期医療の搬送、診断、治療の3段階における現状と課題、および本邦における急性期医療のエビデンス・プラクティスギャップの国、地域レベルでの実態が明らかになった。また本邦の実情を考慮した、施設レベルの搬送、診断、治療の3段階における、施設認定の推奨要件と医療の質を計測しうる評価指標を策定、調査を行い、その遵守率の現状や地域格差を明らかにした。

急性大動脈解離のEvidence Practice Gapの可視化を行うための指標の作成と測定に関する研究

荻野 均
東京医科大学 心臓血管外科学分野・主任教授

上田裕一[1]、大北裕[2]、松田均[3]、湊谷謙司[4]、安田聡[3]、宮本恵宏[3]、中井陸運[3]、山口徹雄[5]、井上陽介[3]、松山正和[6]、矢野隆郎[6]

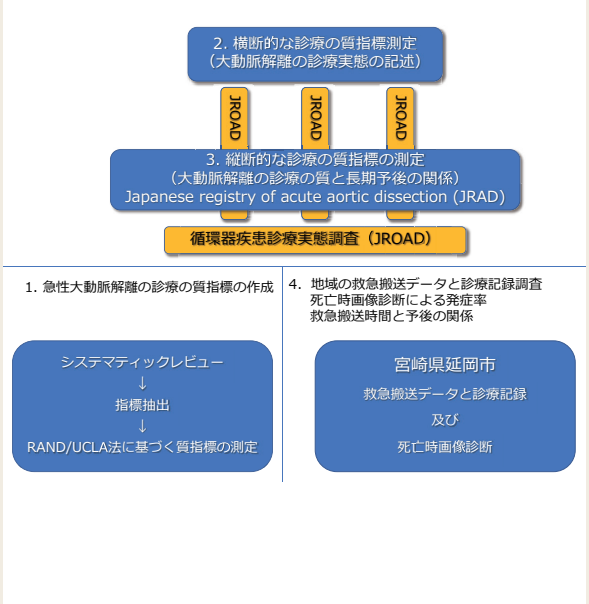
[1]奈良県総合医療センター、[2]愛仁会高槻病院、[3]国立循環器病研究センター、[4]京都大学、[5]虎の門病院、[6]宮崎県立延岡病院

■ 発表の要旨

急性大動脈解離（AAD）は突然に発症し、高率に死に至る重篤な疾患である。その診療実態を把握し診療の質を向上、均てん化するためには、Evidence Practice Gapの可視化が重要である。全国規模の循環器疾患診療実態調査（JROAD）および主要施設によるAADレジストリ（JRAD）を主なデータ源とし、AAD診療の質指標（QI）の作成、診療実態の記述、診療の質と予後の関係、地域の救急搬送データと診療記録調査及び死亡時画像診断による発症率及び救急搬送と予後の関係などについて検討。先ず、エキスパートよるRAND/UCLA法により構造17、過程9、結果15、計41のQIを開発。次に、JROADから18,348例（A型10,131, B型8,217）のAADを抽出。入院死亡はA型24.3%、B型4.5%で、QI達成率が高いほど治療成績は良好であった。一方、JRAD1,805例中、A型1,217例の検討では、入院死亡率は11.6%（外科治療11.0%、内科治療16.6%）であり、80歳以上、ショック、心肺蘇生、昏睡、心嚢液貯留が危険因子であった。A型全体の中期成績は比較的良好であった。救急搬送データでは、人口10万あたり6.9件のAAD発症率で、45%が病院到着前の死亡であった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

AAD診療のEvidence Practice Gapの可視化を目的とし、診療QIを開発する。同時に、レジストリデータより診療実態を把握し、開発QIを用い妥当性と実際の診療の質評価を行う。また、地域の救急搬送データから診療実態を明らかにする。

患者さんに届けたいこと

AAD診療においてガイドライン上のエビデンスと実臨床の間にはそごがある。診療の質を高めるためには成績評価に加え、QI達成率から診療内容を評価し、施設にフィードバックすることで、更なる成績の向上が期待できる。

研究概要

AAD診療実態を把握し診療の質を向上させるため、AAD診療のQI作成、診療実態、診療の質と予後の関係、救急搬送と予後の関係について検討した。先ず、41項目のQIを開発。次に、JROADのAAD18,348例（入院死亡:A型24.3%、B型4.5%）の検討では、QI達成率が高いほど治療成績は良好であった。一方、JRADのA型1,217例の検討では入院死亡11.6%であり、中期成績も比較的良好であった。救急搬送データでは、6.9件/人口10万の発症率で、半数が病院到着前に死亡していた。

ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築

柏原 直樹
川崎医科大学 医学部・教授

南学正臣[1]、植木浩二郎[2]、大江和彦[1]、脇嘉代[1]、中島直樹[3]、池上博司[4]、古家大祐[5]、綿田裕孝[6]、岡田浩一[7]、成田一衛[8]、和田隆志[9]、山縣邦弘[10]、和田淳[11]、矢部大介[12]、西村理明[13]、田村功一[14]、寺内康夫[14]、神田英一郎[15]、松山裕[1]、馬場園哲也[16]、柏原康佑[1]

[1] 東京大学、[2] 国立国際医療研究センター、[3] 九州大学、[4] 近畿大学、[5] 金沢医科大学、[6] 順天堂大学、[7] 埼玉医科大学、[8] 新潟大学、[9] 金沢大学、[10] 筑波大学、[11] 岡山大学、[12] 岐阜大学、[13] 東京慈恵会医科大学、[14] 横浜市立大学、[15] 川崎医科大学 [16] 東京女子医科大学

■ 発表の要旨

本邦の腎疾患患者は年々増加傾向にあり、国民の死因の第7位を占め、約32万人が透析療法を余儀なくされている。原因疾患は糖尿病が43.5%と第一位であり、糖尿病腎症の重症化抑制策の構築は正しく喫緊の重要課題である。日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本医療情報学会は連携して取り組むことに決定した。

糖尿病患者の腎機能障害は、糖尿病腎症と称されるが、糸球体過剰濾過、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、ネフローゼと移行し、腎不全に至る典型的糖尿病腎症だけでなく、急速に腎機能低下をたす、あるいは、蛋白尿があまり出ずに腎機能低下に至るものまで、病態は多様化している。このため、海外ではDiabetic Kidney Disease(DKD,糖尿病性腎臓病)と呼称される機会が増えている。

糖尿病腎症の発症・重症化抑制のためには、①疾病管理徹底:血糖、血圧、脂質等の統合的管理、②食事生活習慣管理・服薬管理、③医療連携:かかりつけ医・専門医、多職種によるチーム医療の支援、④個人の健康疾病情報の有効活用、⑤糖尿病腎症の早期発見の促進が重要である。

糖尿病性腎症の病態多様化、診療の実態を解析し、識別の有効な指標を確立、重症化抑制に資する有効な方法論を構築することが本研究課題の目標である。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

- 糖尿病腎症重症化抑制のためのICTシステム(DialBeticsPlus)の開発と有効性の検証
- 大規模コホート、データベース(J-DREAMS、J-CKD-DB)を用いてDKDの実態解析、成因分類、診療実態を解析する。

患者さんに届けたいこと

糖尿病性腎症の重症化抑制を可能にする有効な方法を開発します。糖尿病における腎障害の実態、発症、進行に関わる要因を解明し、予後予測法を確立します。個々の患者さんに最適な個別化医療の実現を目指す。

研究概要

1. DialBeticsPlusの開発と疾病管理・重症化抑制モデルの構築
   DialBeticsPlusによる疾病管理システムの有効性を検証すべく、8病院において臨床試験を実施中である。
2. 全国9施設9400名のコホートを統合し、DKD有病率、早期からの腎機能低下例の比率、関連する危険因子を解析した。
3. 糖尿病、DKDのデータベースであるJ-DREAMS、J-CKD-DBを解析し、DKD発症、進展関連因子、診療実態を解析した。

ポスターセッション

循環器疾患・糖尿病等
生活習慣病対策実用化研究事業

腎疾患実用化研究事業

移植医療技術開発研究事業

慢性の痛み解明研究事業

ヒトサンプルおよび食品成分のメタボロームデータの統合的解析によるマクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発

稲垣 暢也
京都大学 大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学・教授

藤田義人[1]、池田香織[1]、櫻井望[2]、松村康生[1]、岡崎由希子[3]、桑田仁司[4]、松田文彦[1]、山田亮[1]、後藤剛[1]

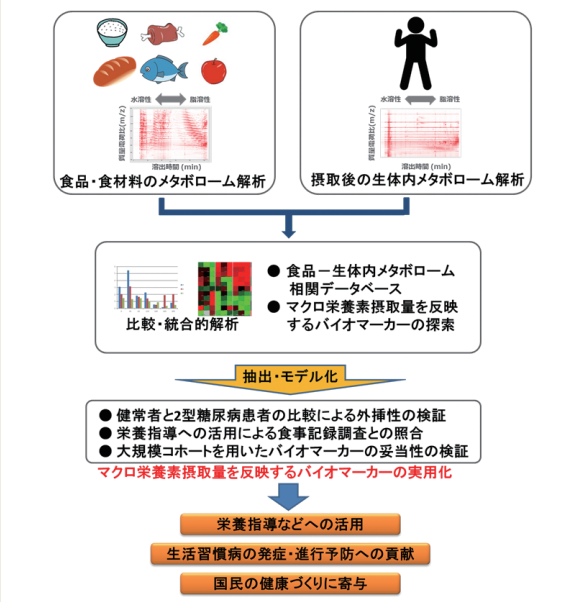
[1] 京都大学、[2] 国立遺伝学研究所、[3] 東京大学、[4] 関西電力医学研究所

■ 発表の要旨

マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーを開発することを目的として、マクロ栄養素を構成する食品成分自体のメタボロームデータと食品摂取前後のヒト生体内メタボロームデータを組み合わせた解析を行った。はじめに、健常人を対象としてマクロ栄養素の一つである炭水化物を多く含む米飯、食パンの単回摂取後24時間にわたって計7回血漿サンプルを採取した。血漿サンプルの代謝産物を解析し、食パン摂取後に検出され、米飯摂取後には検出されないピークが見つかった。本研究の基盤整備として構築した『食品自体のメタボロームデータベース(226品目の食品のLC/MSデータをwebで公開; http://metabolites.in/foods)』を用いた統合的解析により、生体内のメタボロームデータから見つかったピークが食パンに含まれる成分の派生体である可能性が示された。次に、健常人を対象としてパン食・米飯食の1週間の連続投与試験を行い、投与前後の血漿サンプルを採取した。単回投与データと合わせて解析し、摂取量推定につながるマーカー候補物質を複数見出した。さらに、候補物質の定量性・妥当性を評価するために食事摂取頻度調査との相関を調べる試験を追加して実施した。これらによりバイオマーカーの有用性を検証し、実用化を目指す環境が整った。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 食品自体のメタボロームデータと食品摂食後の生体内メタボロームデータの変動との相関に関するデータベース構築
- 食事の摂取状況を把握する簡便な指標となる、マクロ栄養素摂取量に関するバイオマーカーの開発

患者さんに届けたいこと

バイオマーカーが簡便な栄養摂取量の指標として栄養指導などに活用され、栄養・食生活習慣の改善を介した国民の健康づくりに貢献できる。

研究概要

個々の食品を摂取し、食品自体のメタボロームデータと生体内のメタボロームデータを組み合わせて解析し、メタボローム相関データベースを構築する。これらをもとにマクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーを探索する。栄養指導における食事記録調査との照合や大規模コホートを用いてバイオマーカーの妥当性について検証し、マクロ栄養素摂取量を反映するバイオマーカーの実用化を目指す。

心不全の発症・重症化の高精度予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発

筒井 裕之
九州大学 大学院医学研究院循環器内科学・教授

井手 (松尾) 友美[1]、二宮利治[1]、戸高浩司[1]、松島将士[1]、坂本隆史[1]、小室一成[2]、北風政史[3]、宮本恵宏[3]、安斉俊久[4]、川上利香[5]、眞茅みゆき[6]、神谷健太郎[6]、末永祐哉[7]、北井豪[8]、谷口達典[9]、木田圭亮[10]、奥村貴裕[11]

[1] 九州大学、[2] 東京大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 北海道大学、[5] 奈良県立医科大学、[6] 北里大学、[7] 順天堂大学、[8] 神戸市立医療センター、[9] 大阪大学、[10] 聖マリアンナ医科大学、[11] 名古屋大学

■ 発表の要旨

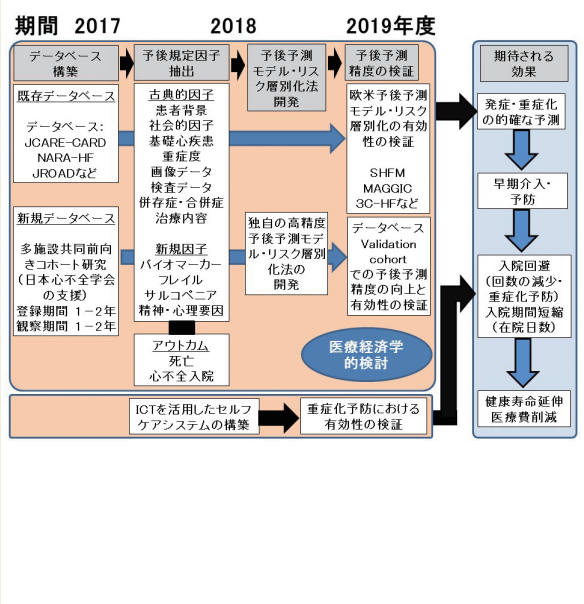
人口の高齢化や急性期治療成績の向上と普及に伴い、心不全患者が増加している。慢性心不全患者の多くは増悪による再入院を繰り返すため、医療上のみならず医療経済上の課題としてとらえられている。その対策としては、高精度な心不全発症・重症化予測を実現と、効果的かつ効率的な予防・治療法の開発・確立・普及が不可欠である。

本研究開発は、わが国における高精度な心不全発症・重症化予測法を開発するとともに、その有用性を検証し、それを活用した最適な効果的かつ効率的な治療戦略を見出し、心不全医療の質を向上させることを目的としたものである。

既存データベースを用いて、海外での心不全予後予測が日本人にあてはまるか検証し、さらに、極めて簡便で高感度な心不全予後予測が可能となる新たなスコアを開発した。さらに、慢性心不全患者を対象に最近の知見や治療内容を反映した新たな多施設前向きコホート研究を実施し、新たなデータベースを構築する基盤を整備した。このデータベースをもとに、臨床情報やバイオマーカーを用いた、心不全発症・重症化の新たな予測指標・リスク層別化法を開発する。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 適切な予後予測法の開発と検証が可能な全国多施設でのレジストリを構築する。
- わが国の心不全患者を対象とした予後予測法を開発し、その有効性を検証する。
- 心不全の発症・重症化の高精度な予測法を確立する。

患者さんに届けたいこと

心不全のリスク評価を的確に行うことで、心不全患者の発症を予防し、予後を改善できる。すでに超高齢化社会を迎えているわが国の健康寿命延伸に寄与したい。

研究概要

本研究は、わが国における高精度な心不全発症・重症化予測法を開発し、それを活用した最適な効果的かつ効率的な治療戦略を見出し、心不全医療の質を向上させることを目的としている。簡便で高感度な心不全予後予測が可能となるスコアを開発した。さらに、慢性心不全患者を対象に最近の知見や治療内容を反映した新たなデータベースを構築し、臨床情報やバイオマーカーを用いた心不全発症・重症化の新たな予測指標・リスク層別化法を開発している。

オミックス解析に基づく心不全発症・重症化予測マーカーの開発と心不全発症・重症化機序の解明

坂田 泰彦
東北大学 大学院医学系研究科 循環器内科学分野・准教授

下川宏明[1]、中山雅晴[1]、白戸崇[1]、後岡広太郎[1]、宮田敏[1]、河原行郎[2]、長﨑正朗[3]、坂田泰史[2]、平野賢一[2]

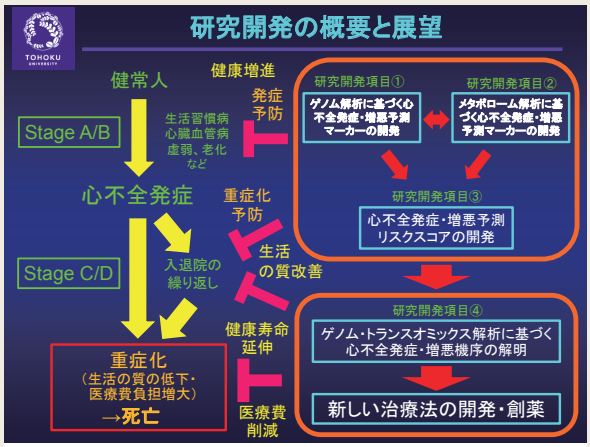
[1] 東北大学、[2] 大阪大学、[3] 京都大学

■ 発表の要旨

社会の高齢化に伴い、現在世界中で心不全患者数が増加し、心不全パンデミックと呼ばれる事態が進行している。特に我が国では、急速な少子・高齢化の進行に伴う介護・医療費用の増大が医療経済を圧迫し、高齢者の「健康寿命の延伸」が大きな課題となっている。そのためわが国では心不全の発症および重症化予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発が急務となっている。本研究開発では日本最大の慢性心不全の観察研究である第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）のコホート内コホートとして東北大学病院通院症例を対象にゲノム・オミックスコホート（N=758）を確立し、東北メディカルメガバンク機構のゲノム・オミックスコホート症例を健常対照とした関連解析を含め、心不全発症および重症化予測バイオマーカーの探索、および心不全の発症・重症化予測に有用なリスクスコアの開発、心不全発症・重症化の機序解明を行っている。研究計画に則り、2020年1月時点でゲノム・メタボローム・プロテオーム・マイクロRNA解析が完了し、現在は統合解析を行っている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

①ゲノム・オミックス解析に基づく心不全発症・増悪予測マーカーの開発
②心不全発症・増悪予測アルゴリズムの開発
③ゲノム・トランスオミックス解析に基づく心不全発症・増悪機序の解明

患者さんに届けたいこと

わが国で人々が健康に生き、長生きするために、
①心不全の発症・悪化を予測又は予防するための判断材料や判断方法を開発する。
②心不全が発症・悪化するメカニズムを解明し、新しい治療法や薬を開発する。

研究概要

本研究で確立した東北大学病院通院症例においてゲノム・オミックスコホート（N=758）を確立し、参加症例から収集した血液・DNAサンプルを用いてゲノム・エピゲノム・マイクロRNA・メタボローム・プロテオーム解析を行い、心不全発症・重症化の背景にある生体情報を網羅的に取得し統合解析を行う。そして解析を通じて心不全発症・重症化の予測バイオマーカーを開発し、心不全発症・重症化の機序を解明する。

心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究

奥村 謙
弘前大学 大学院医学研究科・客員研究員

富田泰史[1]、二宮利治[2]、磯博康[3]、宮本恵宏[4]、小久保喜弘[4]、青沼和隆[5]、小橋元[6]、山下武志[7]、赤尾昌治[8]、福田恵一[9]、林研至[10]、豊田一則[4]、磯部光章[11]、古川哲史[11]、宮田裕章[9]、岡村智教[9]、中井陸運[4]

[1] 弘前大学、[2] 九州大学、[3] 大阪大学、[4] 国立循環器病研究センター、[5] 筑波大学、[6] 獨協医科大学、[7] 心臓血管研究所、[8] 京都医療センター、[9] 慶應義塾大学、[10] 金沢大学、[11] 東京医科歯科大学

■ 発表の要旨

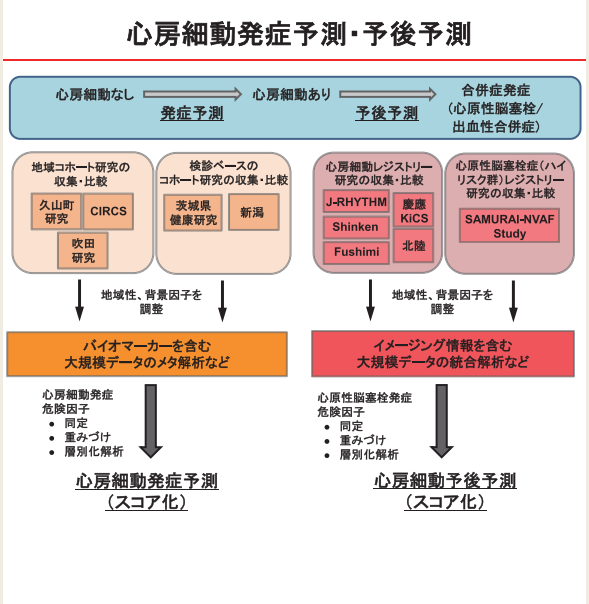
心房細動を対象とした臨床研究はわが国でも数多く実施されてきたが、心房細動の発症予測を目的としたリスク層別化法は未だ確立されていない。さらに心房細動の予後予測（心原性脳塞栓症発症）に関して、$CHADS_2$スコアに基づくリスク管理法が用いられているものの、日本人に即したリスク層別化法として十分に確立しているとは言い難い。

これまで我々は、地域コホートによるメタ解析により、男性、肥満、高血圧、多量飲酒などの心房細動発症リスク因子を同定した。さらに5つの心房細動レジストリーの統合解析により、脳梗塞の既往、低BMI（18.5 kg/m²以下）、年齢（75 歳以上）などの脳塞栓症発症リスク因子を同定した。本研究ではこれらのリスク因子に加え、血液バイオマーカーあるいは心臓超音波検査指標を追加することにより、心房細動発症予測・予後予測のさらなる向上を目指す。

地域コホート研究では、メタ解析の結果を踏まえて、心房細動発症予防に関するリスクスコアを作成した。心房細動レジストリー統合解析では、心臓超音波検査により得られた左房径の拡大と脳塞栓症発症の関連性について検討したところ、左房径の拡大は脳塞栓症発症の独立したリスク因子であった。現在、リスク層別化解析を積極的に進めている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

日本人独自の心房細動発症予測・予後予測のためのリスク層別化法を確立し、最適な治療戦略の開発を目指す。

患者さんに届けたいこと

心房細動とその重篤な合併症である心原性脳塞栓症の発症を予測し、最適な治療により、寝たきり・死亡を防ぐ。

研究概要

①日本人の心房細動発症予測能（スコア化）の更なる向上を目指して、既存の地域住民コホートデータをメタ解析し、心房細動発症予防に向けた最適な治療戦略を開発する。

②日本人の心房細動予後予測能（スコア化）の更なる向上を目指して、既存の心房細動レジストリーデータベースを統合・解析し、心房細動予後改善に向けた最適な治療戦略を開発する。

住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立

下川 宏明
東北大学 大学院医学系研究科 循環器内科学分野・教授

黒澤一[1]、坂田泰彦[1]、宮田敏[1]、中野誠[1]、白戸崇[1]、後岡広太郎[1]、二宮利治[2]、大久保孝義[3]

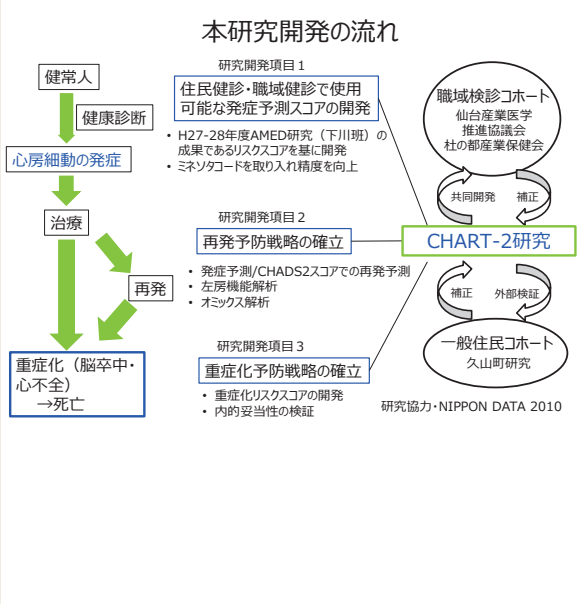
[1] 東北大学、[2] 九州大学、[3] 帝京大学

■ 発表の要旨

超高齢社会に突入したわが国において、脳卒中は介護必要理由の第1位である。わが国では脳梗塞は脳卒中の75%を占め、更にそのうち約3割を占める心原性脳梗塞は特に予後が不良であり、発症者の59%は要介助または寝たきりの状態で退院、あるいは死亡退院する。心房細動を発症すると心原性脳梗塞のリスクが男性で17.5倍、女性で12倍に増加する。そのため心房細動の発症をいかに予測し、予防するかが大切である。本研究開発では東北大学が行っている日本最大級の循環器疾患コホートである第二次東北慢性心不全登録(CHART-2)研究で開発された生活習慣病症例(N=5,483)における心房細動リスクスコア(Yamauchi T, Shimokawa H, et al. Circ J.2017;81:185-194)を発展させ、健診受診者のミネソタコードを含む心電図データに着目した一般住民における心房細動発症予測リスクスコアの開発を行っている。CHART-2研究登録症例におけるリスクスコアのプロトタイプを開発し、企業健診受診者での心房細動発症の予測能を評価した。また、企業健診受診者のデータ(N=56,045)からミネソタコードを活用したリスクスコアを開発したので報告する。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 職域健診の大規模データを用いて、心房細動の危険因子を同定する。
- 職域健診、一般健診で使用可能な心房細動の発症を予測する精度が高く簡便なリスクスコアを開発する。

患者さんに届けたいこと

心房細動の発症を予防し、脳梗塞の発症を抑制することで、健診受診者が脳梗塞を発症せずに普段通りの日常生活を送ることに役立つ手段が提供できる。また受診者の家族が介護等で生活の質を落とさないように役立つ。

研究概要

日本最大級の循環器疾患コホートである第二次東北慢性心不全登録(CHART-2)研究で開発された生活習慣病症例(N=5,483)における心房細動リスクスコアを発展させ、大規模健診データを用いて、健診項目と心電図のミネソタコードに着目し、心房細動発症の危険因子を評価する。また、同データを活用して、職域健診受診者・一般住民に対する精度の高い心房細動発症予測のリスクスコアを開発した。

乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究-Cardio-oncologyの実践

杉村 宏一郎
東北大学 大学病院 循環器内科・講師

建部俊介[1]、坂田泰彦[1]、宮田敏[1]、後岡広太郎[1]、高瀬圭[1]、植田琢也[1]、大田英揮[1]、森田佳明[1]、益田淳朗[1]、石田孝宣[1]、多田寛[1]、佐藤章子[1]、安斉俊久[2]、北野大輔[3]、豊田茂[4]、小宮山伸之[5]、鈴木秀[6]、木田圭亮[7]、矢野俊之[8]、北井豪[9]、下島正也[10]、野村章洋[10]、及川雅啓[11]、土肥薫[12]、泉家康宏[13]、阿古潤哉[14]、廣瀬邦章[15]、三浦裕[16]、中西直彦[17]、児玉雄介[18]、樋口公嗣[19]、岩渕薫[20]

[1]東北大学、[2]北海道大学、[3]日本大学、[4]獨協医科大学、[5]聖路加国際病院、[6]東北公済病院、[7]聖マリアンナ医科大学、[8]札幌医科大学、[9]神戸市立医療センター、[10]金沢大学、[11]福島県立医科大学、[12]三重大学、[13]大阪市立大学、[14]北里大学、[15]順天堂大学、[16]東北医科薬科大学、[17]京都府立医科大学、[18]昭和大学、[19]鹿児島大学、[20]大崎市民病院

■ 発表の要旨

本邦において、乳がんは女性のがん罹患率第一位、がん死亡数第五位であり社会的問題となっているが、がん治療の進歩により乳がん患者の予後は改善を認めている。その一方で、乳がん治療に用いられている抗がん剤にアンスラサイクリン系薬剤、HER-2阻害薬といった治療薬の心毒性による心臓への悪影響が、がん治療自体の妨げや心不全発症の原因となっており、予後を悪化させることが問題となっている。今回、乳がん患者を対象に心臓超音波検査(UCG)や心臓MRIを用いて心臓の画像的評価を行い、化学療法の心筋への影響や心毒性の早期診断法とリスク因子発見を目的とした前向き研究をデザインした。

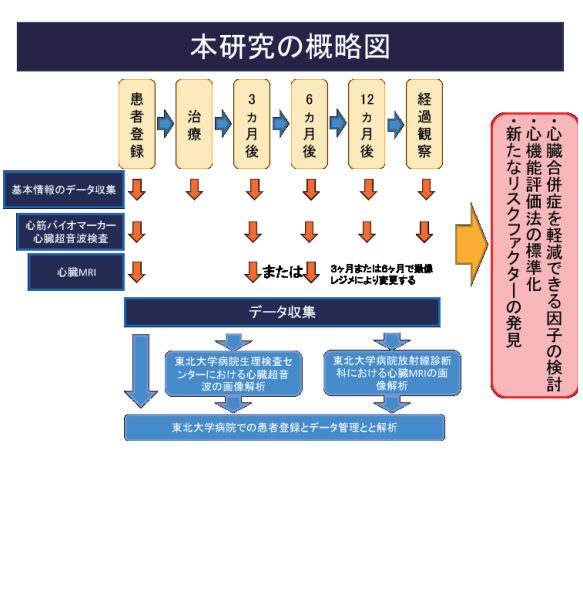
東北大学倫理委員会にて当研究課題の承認を受け、2017年8月より症例登録を開始した。2019年12月までに170名(全例女性, 53.8±12.2 歳)が登録され、化学療法前:左室駆出率(LVEF) 63.8±3.6%、global longitudinal strain (GLS) -20.2±1.7%、化学療法開始後6ヵ月:LVEF 62.1±6.3%、GLS -19.0±2.8%といずれも統計学的有意差を持って悪化を認めた。また心臓MRIを用いたパラメトリックマッピングにおいて、化学療法前:native T1値 1291±37 msec、T2値 47.0±2.5 msec、化学療法開始後6ヵ月:native T1値 1307±38 msec、T2値 48.1±2.5 msecと有意差を持って上昇を認め、化学療法による心筋組織への影響を反映した。

また8心毒性(LVEF 10%以上の低下かつ53%未満と定義)は6ヵ月以上の観察が終了している症例のうち8例(10.5%)において認め、全例がアンスラサイクリン系抗癌剤の投与を受け、化学療法前のnative T1値が高値であり、また化学療法中の心筋トロポニンTの上昇が顕著であった。

現在、日本全国26施設で症例登録を行っており、約550例が登録されている。当院での検討結果を他施設の患者においても検証を行っていく。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

今後、乳がんサバイバーにおける心血管疾患の罹患や死亡の増加が懸念されている。そういった背景を受け、化学療法による心毒性発症のリスク因子の解明と効率的で有効な心機能評価法の標準化の開発を目的とする。

患者さんに届けたいこと

がん治療による心臓合併症のリスク層別化・早期診断法を解明することにより、より効率的で有効な心機能評価方法を確立する。がん患者の健康寿命の延伸や心臓画像評価の負荷軽減をもたらすことを期待する。

研究概要

本邦において、乳がんは女性のがん罹患率第一位、がん死亡数第五位であり社会的問題となっているが、がん治療の進歩により乳がん患者の予後は改善を認めている一方で、がん治療による心血管イベントが増加している。近年、心臓MRI検査や心臓超音波検査を用いた心筋性状評価やストレイン解析等の新たな画像解析法が注目されている。化学療法の心機能への影響を評価し、心毒性の早期診断とリスク因子の発見を目的とする。

心血管イベント一次予防を目的としたMRIを用いた非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の予測精度の検証

野口 暉夫
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

浅海泰栄[1]、中尾一泰[1]、安田聡[1]、川崎友裕[2]、川﨑英二[2]、松本直也[3]、高瀬圭[4]、大田英揮[4]、佐藤明[5]、星智也[5]、大下晃[6]、福田哲也[1]、森田佳明[1]、河野淳[1]、細田公則[1]、森脇健介[7]、渡邉至[1]、西村邦宏[1]、福井和樹[8]、加藤真吾[8]、後田義彦[9]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 新古賀病院、[3] 日本大学、[4] 東北大学、[5] 筑波大学、[6] 今治病院、[7] 立命館大学、[8] 神奈川県立循環器呼吸センター、[9] 延岡市医師会病院

■ 発表の要旨

①費用効果分析の探索的後ろ向き解析では、MRプラークイメージングによるスクリーニングの費用対効果は良好で、50歳台、60歳台男性において費用節減にはならないが費用対効果は非常に良好であった。一方、50歳台、60歳台女性においては費用節減となることが期待された。

②本研究の中心である心血管イベント一次予防患者を対象とした前向き研究において、目標症例660例の登録が完了した。

③安定冠動脈疾患患者141例を対象に、MRIによる冠動脈プラーク3次元的計測法(3D-PMRI)を施行し、PCI後の周術期心筋障害に対する診断精度を従来の指標である2D-PMRと比較した。その結果、3D-PMRIの周術期心筋傷害予測におけるAUCは2D-PMRのAUCより有意に高値であり(3D; 0.753, 2D; 0.683, P=0.015)、3D-PMRIで51mm^{3}以上のプラークは周術期心筋障害をより精度高く予測できることが解った。

結論:MRIを用いた冠動脈疾患スクリーニングの費用対効果は良好で、条件により費用節減効果が期待されることがわかった。3D-PMRIはPCI関連周術期心筋障害を予想できる有用な方法であることがわかった。心血管イベントの一次予防戦略にもちいるMRIの予測精度を検証する多施設共同前向き観察研究の登録は目標症例数を超えて登録した。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

心血管イベントの一次予防戦略に用いるMRIによる非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断法の確率

患者さんに届けたいこと

心筋梗塞の原因となる不安定な冠動脈プラークをMRIで調べるために、最も危険度の高い患者群を選別することが本研究の目的である。

研究概要

①MRIプラークイメージングの費用効果分析
②プラークイメージングの予測精度を検証する多施設共同前向き観察研究の開始
③後ろ向きデータを用いた冠動脈HIPの心血管イベント予測能の検証
④PMRの自動測定のためのquantitative HIP analysis software (q-HIP)の開発と検証
⑤冠動脈HIPと心筋虚血発症の相互作用を検証する多施設前向き研究の症例登録

経カテーテル大動脈弁置換術の有効性・最適化・費用対効果を明らかにする研究

安斉 俊久
北海道大学 大学院医学研究院循環病態内科学教室 教授

泉知里[1]、神崎秀明[1]、天木誠[1]、岡田厚[1]、小林順二郎[1]、島原佑介[1]、的場聖明[2]、川合宏哉[3]、明石嘉浩[4]、辻田賢一[5]、宮本恵宏[1]、中井陸運[1]、森脇健介[6]

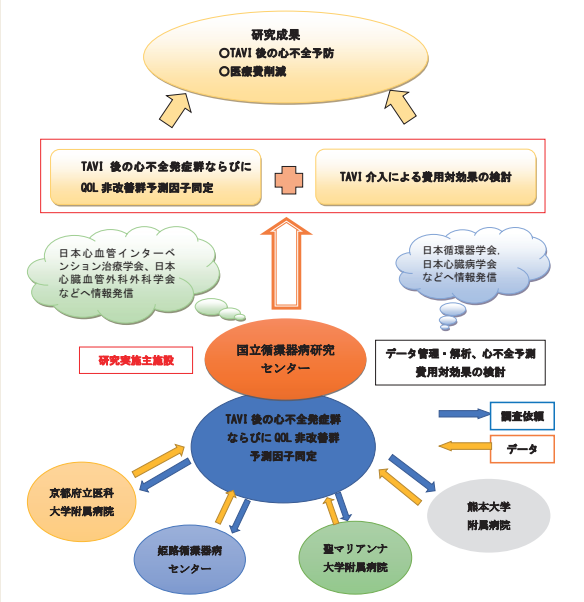
[1] 国立循環器病研究センター、[2] 京都府立医科大学、[3] 兵庫県立姫路循環器病センター、[4] 聖マリアンナ医科大学、[5] 熊本大学、[6] 立命館大学

■ 発表の要旨

高齢化社会の進行とともに大動脈弁狭窄症(AS)患者は急増している。近年、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVR)が急速に普及しているが、TAVR施行後も20-30%の患者では症状改善を認めず、費用効果分析が注目されている。本研究では、全国の中核施設においてTAVRが実施されたAS患者、計110名に対して、生活の質(QOL)指標であるEQ-5D-5Lの情報をTAVR前、6ヶ月後に評価し、QOL低下の予測モデルを開発した。同時にJROAD-DPCより診療報酬請求情報を収集し、QALYを1年得るために必要な費用を増分費用効果比(ICER)として計算した。解析の結果、QOLはTAVR後にも44%において低下していた。開発したQOL低下の予測モデルにおいては、術前EQ-5D-5L値およびClinical Frailty Scaleが有意な予測因子であった。全例に保存的治療を行った場合に比して、全例TAVR実施およびQOL予測モデルに基づいたTAVR選択実施においては、ICERがそれぞれ、577万円／QALY、214万円／QALYと推定された。TAVRを選択的に実施する方針は、①TAVR全例実施に比して費用が小さいこと、②保存的治療と比較したICERは、一般的なICERの閾値500万円/QALYを下回ることが明らかになった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- TAVR後、QOL低下および心不全発症のリスク因子の同定ならびに予測モデルの開発
- TAVRの費用対効果の解析

患者さんに届けたいこと

TAVRによって恩恵を受ける患者さんをあらかじめ見出し、医療の最適化を図ることで費用対効果の改善を目指す。

研究概要

大動脈弁狭窄症(AS)に対して経カテーテル大動脈弁置換術(TAVR)施行後にも症状改善を認めない場合がある。TAVR前後にQOL指標を評価したところ、44%の症例においてQOLはむしろ低下していた。医療費を調査し、TAVRを全例に実施した場合とQOL低下予測モデルに基づき選択実施した場合のICERを算出したところ、それぞれ、577万円／QALY、214万円／QALYと推定された。QOL予測モデルはTAVRの最適化に有用と考えられた。

全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併に関する包括的診療実態解明に関する研究

小川 久雄
国立循環器病研究センター 理事長

飯原弘二[1]、小室一成[2]、安田聡[3]、豊田一則[3]、冨永悌二[4]、的場哲哉[1]、興梠貴英[5]、中山雅晴[4]、竹村匡正[6]、辻田賢一[7]、黒田知宏[8]、平松治彦[3]、宮本恵宏[3]、西村邦宏[3]、中井陸運[3]

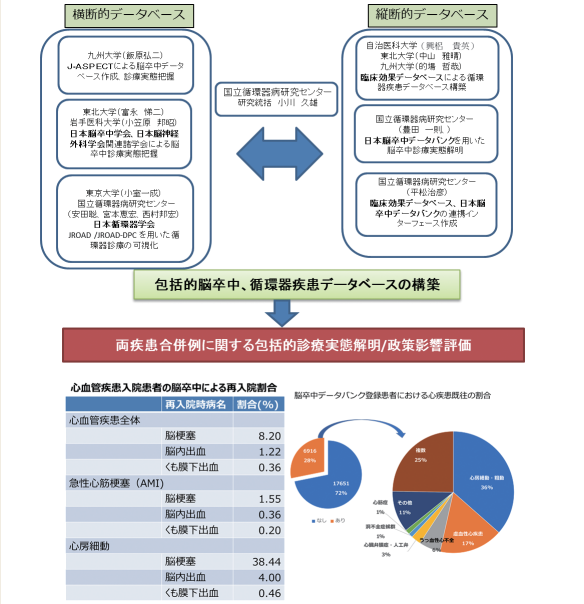
[1] 九州大学、[2] 東京大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 東北大学、[5] 自治医科大学、[6] 兵庫県立大学、[7] 熊本大学、[8] 京都大学

■ 発表の要旨

本邦の脳卒中を含む循環器医療の全体像や互いの合併実態を可視化するために、JROAD-DPC、J-ASPECT研究、臨床効果データベースおよび日本脳卒中データバンクという既存の代表的データベースを分析した。JROAD-DPCの360万件のデータを用いてガイドライン推奨薬剤処方率や検査実施率が急性心筋梗塞死亡率や心不全再入院率と関連することを明らかにした。さらに、JROAD-DPCとJ-ASPECTに共通する368施設で、心血管疾患症例(61.5万件)の脳卒中入院時併存/入院中合併は6.3%、脳卒中症例(19.6万件)の心血管疾患入院時併存/入院中合併は29.4%であった。その中で、急性心筋梗塞症例(4.7万件)の脳梗塞入院時併存は1.3%、脳梗塞入院中合併は1.6%であり、脳梗塞症例(12.9万件)の心房細動入院時併存は19.7%、心房細動入院中合併は3.8%であった。脳卒中データバンクの脳卒中患者約2.5万人のデータでも28%が心疾患の既往を有していた。また、臨床効果データベースとして7医療機関から心臓カテーテル患者約1.2万人、アウトカムを含む約2000項目に関する情報が継続的に集まる仕組みを構築した。

■ 研究の全体概要

研究概要図



	再入院時病名	割合(%)
心血管疾患全体		
	脳梗塞	8.20
	脳内出血	1.22
	くも膜下出血	0.36
急性心筋梗塞（AMI）		
	脳梗塞	1.55
	脳内出血	0.36
	くも膜下出血	0.20
心房細動		
	脳梗塞	38.44
	脳内出血	4.00
	くも膜下出血	0.46

目指している成果

脳卒中を含む循環器医療の実態を可視化し、脳卒中と心血管疾患が関連して国民の生命及び健康の重大問題となること、脳卒中・循環器病対策基本法によるレジストリーが重要であること示すこと。

患者さんに届けたいこと

脳卒中の患者さんは再発予防とともに心血管疾患の予防が、心血管疾患の患者さんは再発予防とともに脳卒中の予防が必要である。すなわち全身血管の管理が重要である。それを医療や啓発を通して国民に伝えたい。

研究概要

対象疾患名:心血管疾患および脳卒中

全国的横断データベースである「JROAD-DPC」(日本循環器学会、国立循環器病研究センター)、「J-ASPECT研究」(脳卒中学会、脳神経外科学会協賛事業)と、詳細かつ長期の臨床情報を有する「臨床効果データベース」(日本循環器学会)および「日本脳卒中データバンク」(国立循環器病研究センター)を整備・分析し、医療のアウトカムに関連する要因、脳卒中と心血管疾患の関連を可視化することができた。脳卒中・循環器病対策基本法によるレジストリーの意義と方向性を示した。

脳卒中を含む循環器疾患の地域悉皆登録に基づいた診療の質均てん化及び向上を目指す研究

野崎 和彦
滋賀医科大学 医学部脳神経外科学講座・教授、医学部附属病院・副院長、アジア疫学研究センター・副センター長

三浦克之[1]、永田啓[1]、小森優[1]、田中佐智子[1]、喜多義邦[2]、高嶋直敬[1]、漆谷真[1]、中川義久[1]、鈴木友彰[1]
[1] 滋賀医科大学、[2] 敦賀市立看護大学

■ 発表の要旨

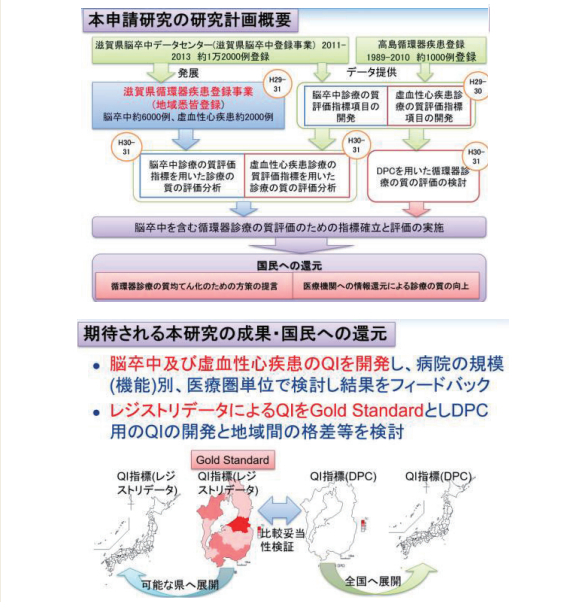
我が国の脳卒中を含む循環器疾患などの発症の正確な把握は困難である。本研究では、地域および我が国における発症の実態及び診療の質を明らかにすることを目的とし、滋賀県で行われている脳卒中を含む循環器疾患地域悉皆登録データおよび厚生労働省から提供されるDPCデータを比較するとともに、脳卒中および循環器疾患のQI指標の開発を行い、当該疾患における診療の質の均てん化と向上に役立つ評価指標の選別を目指した。

滋賀県における地域悉皆登録データ数とDPC抽出データ数は、対象疾患によって差異の大きさが異なり、脳出血やくも膜下出血では小さく、脳梗塞、心筋虚血、大動脈疾患で大きかった。脳卒中および循環器疾患ともに一方のデータからのみ算出可能なQI指標が存在し、両データから算出可能なQI値に差異が生じており、投薬など診療行為に関するデータでは一定条件で抽出されたDPCデータを用いたQI指標を用いても地域間比較を行うことが可能であった。

脳卒中を含む循環器疾患の発症および診療実態研究において、発症数の解析やQI指標の算出においてデータベース選択と抽出条件設定に注意を要し、正確かつ幅広い情報把握のためには、地域悉皆登録データとDPCデータの相補的利活用が必要と思われる。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

地域悉皆登録およびDPCから得られるデータを用い、地域および我が国における脳卒中を含む循環器病疾患の発症の実態及び推移を明らかにし、当該疾患における診療の質の適正な評価法の開発を行う。

患者さんに届けたいこと

日常生活に重篤な影響を及ぼす脳卒中や心臓病について、発症と治療に関する情報を正しく解析し、どこで発症しても同じ質の循環器疾患の急性期医療を受けることができる持続可能な医療システムの構築に役立てたい。

研究概要

【研究デザイン】地域悉皆、後向き観察研究、追跡研究
【研究対象者】滋賀県内で発症した脳卒中・急性心筋梗塞・不安定狭心症・大動脈疾患と診断されたすべての男女

1. 脳卒中・循環器疾患の地域悉皆登録及び登録データを用いた診療の質の検討
2. 脳卒中を含む循環器疾患の診療の質指標(QI)の開発
3. 地域悉皆登録およびDPCデータを用いた診療の質の解析

発症時刻不明の急性期脳梗塞に対する適正な血栓溶解療法の推進を目指す研究

豊田 一則
国立循環器病研究センター 副院長・脳血管部門 部門長

古賀政利[1]、井上学[1]、山本晴子[1]、濱﨑俊光[1]、老田章[1]、土井尻遼介[2]、髙木康志[3]、岡田靖[4]、長谷川泰弘[5]、大瀧雅文[6]、瀧澤俊也[7]、神澤孝夫[8]、坂井信幸[9]、辻野彰[10]、井上剛[11]、吉村紳一[12]、木村和美[13]、師井淳太[14]、上山憲司[15]、近藤礼[16]、大﨑正登[17]、永金義成[18]、藥師寺祐介[19]、五十嵐修一[20]、大西英之[21]、久我純弘[21]、塩川芳昭[22]

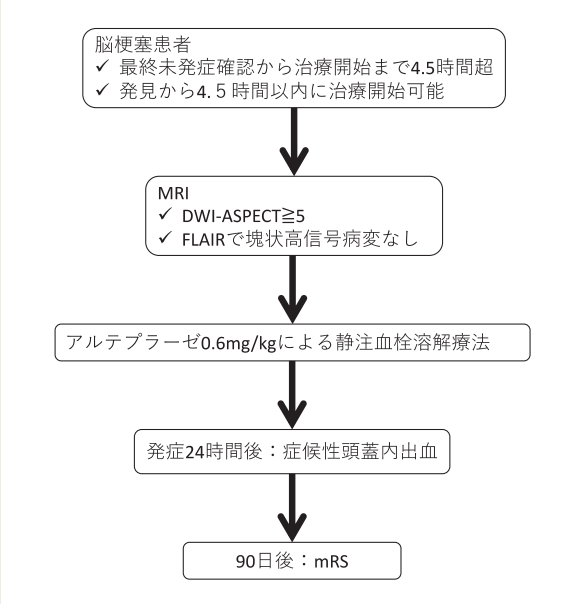
[1] 国立循環器病研究センター、[2] 岩手県立中央病院、[3] 徳島大学、[4] 九州医療センター、[5] 聖マリアンナ医科大学、[6] 帯広厚生病院、[7] 東海大学、[8] 脳血管研究所、[9] 神戸市立医療センター中央市民病院、[10] 長崎大学病院、[11] 川崎医科大学、[12] 兵庫医科大学、[13] 日本医科大学、[14] 秋田県立循環器・脳脊髄センター、[15] 中村記念病院、[16] 山形市立病院、[17] 製鉄記念八幡病院、[18] 京都第二赤十字病院、[19] 佐賀大学、[20] 新潟市民病院、[21] 大西脳神経外科病院、[22] 杏林大学

■ 発表の要旨

正確な症状の発症時刻が分からない脳梗塞患者は、有効な超急性期治療手段を欠いた。このような患者で、MRIのFLAIR画像陰性所見をもって超急性期治療に適う病変を同定できる。アルテプラーゼ0.6 mg/kgを用いた静注血栓溶解療法（介入群）の安全性と有効性を、標準内科治療（対照群）との非盲検群間比較法で評価するため、多施設（46施設）共同、無作為化、非盲検、実薬・標準治療対照、並行2群間比較試験を実施した。脳卒中臨床試験基盤整備ネットワーク（NeCST）を構築して中央事務局としての試験調整、データマネジメント、中央薬剤管理、中央画像判定を行った。2014年5月に先進医療Bの承認を受け症例登録を開始した。欧州WAKE-UP試験の主要結果報告を受け、131例（目標300例）で症例登録を終了した。登録3ヶ月後までのフォローアップを行い、安全であることを確認した。3ヶ月後の転帰良好は介入群と対照群で差はなかった。今後、観察研究THAWS2により安全性と有効性を確認する。さらに、欧州WAKE-UP、豪州EXTENDなど同種試験との統合解析（EOS）を行い、静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関して詳細な検討を行う。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 急性期脳梗塞に対する静注血栓溶解療法の介入試験を医師主導で実施
- 発症時刻不明脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の安全性の確立
- 欧州、豪州、米国など同種試験を行うグループとの統合解析

患者さんに届けたいこと

- 正確な発症時刻が分からずに従来は静注血栓溶解療法を受けられなかった脳梗塞患者でも、頭部MRIで一定の条件を満たせば、この治療を安全に行えた。
- 効果は標準内科治療と同程度であった。

研究概要

対象患者の選択基準は、急性期脳梗塞患者、発症時刻不明、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超、発見から4.5時間以内に治療開始可能、拡散強調画像でのASPECTS ≧ 5、FLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在である。

介入治療内容は、アルテプラーゼ0.6 mg/kgによる静注血栓溶解療法または標準内科治療である（1:1）。主要評価項目は90日後完全自立（modified Rankin Scale 0-1）、安全性評価項目は症候性頭蓋内出血、頭蓋外大出血と90日後死亡である。

肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究

横手 幸太郎
千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学・教授

横尾英孝[1]、越坂理也[1]、石川耕[1]、佐藤泰憲[2]、門脇孝[3]、山内敏正[3]、津下一代[4]、浅原哲子[5]、龍野一郎[6]、下村伊一郎[7]、高原充佳[7]

[1]千葉大学、[2]慶應義塾大学、[3]東京大学、[4]あいち健康の森健康科学総合センター、[5]京都医療センター　、[6]東邦大学、[7]大阪大学

発表の要旨

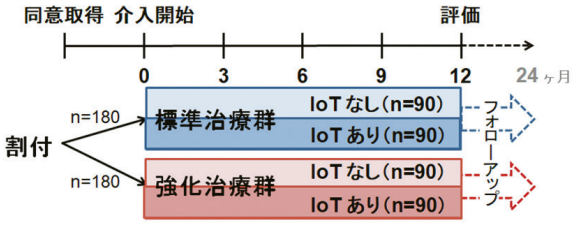
近年我が国において肥満の方が増えています。肥満（体脂肪が過剰に蓄積した状態）は糖尿病や脂質異常症をはじめとする生活習慣病を引き起こし、次いで、狭心症や心筋梗塞、脳卒中、さらには睡眠時無呼吸症候群や腎機能障害、骨や関節の病気、月経異常など多様な健康障害をもたらします。

肥満の中で何らかの健康障害があり、医学的に減量が必要な場合を肥満症と呼びますが、日々の食事の工夫や運動、記録などで減量を実現し、継続することは決して簡単ではありません。また、どのくらいの減量がそれぞれの健康障害をどの程度改善させるのかも現時点ではまだよくわかっていません。

そこで我々は、全国の肥満症専門病院と連携し、肥満症患者に減量治療を行った際の健康障害に対する改善効果を前向きに検証する臨床試験を計画しました。複数の健康障害を持った肥満症患者360名に現在の肥満症治療指針に沿った減量治療を1年間行いますが、半分の180名にはこまめな食事運動指導、減量効果のある薬剤や手術による治療を上乗せした強化治療を行い、標準的な治療を実施する残り180名と減量の度合いや健康障害の改善度などを比較します。スマートホンに日々の健康情報を転送するシステムを導入しているのも本研究の特徴です。

研究の全体概要

研究概要図



1年間の減量目標（介入前の体重に対する%）

	肥満症（25 ≦BMI＜35）	高度肥満症（35 ≦BMI）
標準治療群	3%以上	5%以上
強化治療群	7%以上	10%以上

目指している成果

- 肥満症の健康障害を改善させるための具体的な数値目標を見出す
- 肥満症の診療ガイドライン（指針）を改訂する
- 適切な肥満症診療をパッケージ化して発信する

患者さんに届けたいこと

肥満症治療の重要性を呼びかけ、減量により様々な生活習慣病や動脈硬化の発症を初めとする健康障害の改善や予防を通して健康寿命の確保や医療費の適正化をもたらす

研究概要

全国の肥満症専門病院において2つ以上の健康障害を持つ肥満症患者360名に対し現行の治療指針に沿った減量介入を1年間行う。強化治療群に割り付けられた180名には頻回の生活指導、減量効果のある薬剤や手術による治療を実施し、減量の程度や健康障害の改善度等を残り180名の標準治療群と比較する多施設共同ランダム化介入研究である。また、強化治療群と標準治療群各90名に日々の健康情報をスマートホンに転送するシステムを導入し、その有用性も検証する。

エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発

丸茂 文史
東京大学 先端科学技術研究センター 臨床エピジェネティクス 客員研究員・国際医療福祉大学 基礎医学研究センター 教授

藤田敏郎[1]、乳原善文[2]、星野純一[2]、下澤達雄[3]、大津洋[4]、西本光宏[1]
[1] 東京大学、[2] 虎の門病院、[3] 国際医療福祉大学、[4] 国立国際医療研究センター

■ 発表の要旨

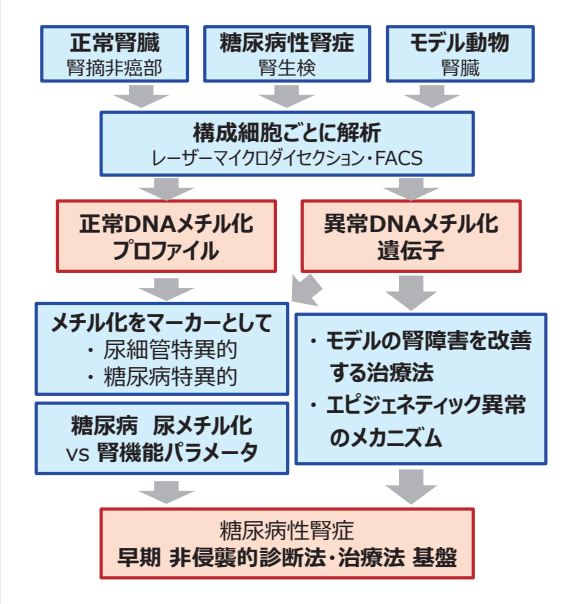
本研究は糖尿病性腎症に対して、エピジェネティクス情報を用いて新たな観点から診断・治療法を開発することを目指している。エピジェネティクス情報の中心であるDNAメチル化は、細胞種ごとに固有のパターンをとる。細胞ごとにメチル化しているか、いないかの1−0の情報であるため、DNAメチル化は正確に細胞数を反映する。DNAメチル化パターンは各臓器のマーカーとなるメチル化リファレンスも最近発表され、臓器障害の診断に応用できる。

糖尿病性腎症で尿蛋白が陰性のまま腎機能が悪化する例が多く問題になっており、予後予測をできる尿細管マーカーの開発が必要である。本研究により近位尿細管のDNAメチル化を尿中マーカーとして診断する手法を開発した。糖尿病患者の尿中の近位尿細管メチル化値は、腎機能悪化の指標であるeGFRの低下速度と相関した。さらにメチル化マーカーを従来法に加えることにより、早期に腎機能が悪化する糖尿病患者を見分ける能力が改善することが明らかになった(特願2019-163696、論文リバイス中)。

また、DNAメチル化異常が糖尿病性腎症とDOHaDモデルで生じているという昨年度までの動物モデルでの本研究成果(Am J Physiol 2018, Scientific Reports 2018, JCI Insight 2018)をふまえ、糖尿病の腎生検組織での検討を行った。その結果、近位尿細管で線維化や酸化的ストレスに関わる遺伝子などに、最大差分20%をこえるメチル化異常が生じていることが明らかになった。これらのメチル化異常は腎症進行の元になると思われ、新たな治療標的となる。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 糖尿病の腎機能悪化を予測するエピジェネティック尿診断法の開発
- エピジェネティックなアプローチを用いた糖尿病の腎機能悪化に関わる分子機構の解明

患者さんに届けたいこと

- 腎機能が悪化する前に、透析にいたる危険性が高い糖尿病患者を判別する手法を開発する。これにより、透析を必要とする人の増加に歯止めをかける。
- これまで試みられなかったエピジェネティクスの観点から、糖尿病性腎症悪化の機序を見いだして、新たな治療方法の開発につなげる。

研究概要

腎臓の細胞ごとに特徴的なDNAメチル化を同定し、これをマーカーとして尿に落ちてくる腎臓細胞を解析して腎臓病の進行程度を診断する手法を開発した。この方法により、糖尿病患者で腎臓機能が悪化するかたのなかに含まれている従来の方法では診断がつかなかった人を診断することができる。

糖尿病性腎症と正常の腎臓を比較して、DNAメチル化が異常を呈する遺伝子を同定した。DNAメチル化異常が生じると遺伝子発現の異常が長続きするため、腎臓障害の進行する原因になる。したがって、DNAメチル化異常を呈した遺伝子産物と、異常の成立機構を標的にすることにより、新たな糖尿病性腎症の治療方法の開発が期待される。

DNA損傷応答・核形態の機械学習による心不全の予後・治療応答予測モデルの構築

小室 一成
東京大学 医学部附属病院 循環器内科 教授

尾上健児[1]、山西芳裕[2]

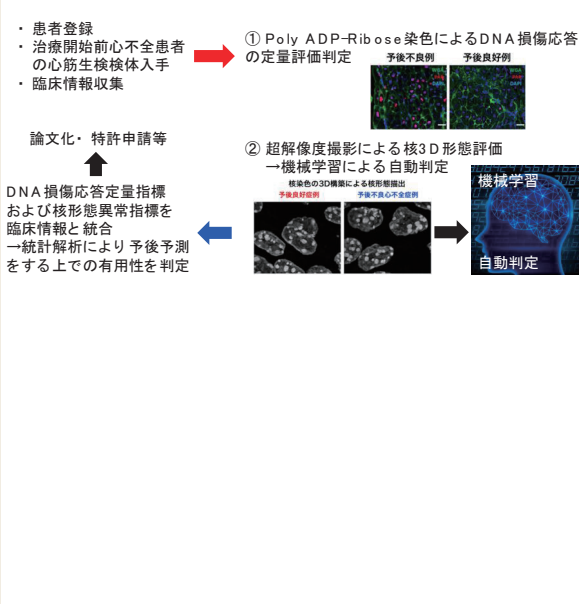
[1] 奈良県立医科大学、[2] 九州工業大学

発表の要旨

高血圧・脂質異常症・糖尿病といった生活習慣病は循環器疾患、ひいては心不全の発症を惹起する。心不全臨床において特に問題なのは、予後・治療応答性が個々の症例で大きく異なることである。治療応答性を事前に予知できれば、適切な治療により患者の救命や医療費損失の抑制に繋がるが、現在そのような手段が存在しない。申請者らはシングルセルRNA-seq解析により予後の悪い心不全患者が特異的に有する不全型心筋細胞を同定し、それはDNA損傷応答を生じていることを見出した。また拡張型心筋症の心不全患者の心臓組織を用いた分子病理解析により、心筋DNA損傷の程度により薬物応答性を予測できることを明らかにした。さらに超解像度顕微鏡解析により、重症化する心不全患者の心筋細胞核は核形態に異常があることが示唆された。そこで本研究の目的は、心不全患者の治療開始前段階の心筋生検検体組織を用いてDNA損傷応答や核形態異常の機械学習解析を行い、心不全の予後・治療応答の予測モデルを構築することである。本研究は、我々の基礎的知見に基づいた心不全分子病態解析による予後・治療応答予測に基づいた層別化を実現するものであり、心不全臨床の重大な課題の克服に大きく貢献することが期待される。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

本研究が目指す成果は、心不全患者の治療開始前の心筋生検検体組織を用いてDNA損傷応答や核形態異常の機械学習解析を行い、心不全の予後・治療応答の予測モデルを構築することである。

患者さんに届けたいこと

心不全患者が治療を受ける前に、本手法を用いてどのような治療が効くかを事前に予測できるようになり、個々の患者に最適な治療を提供できるようになる。

研究概要

Step 1. 検体収集とDNA損傷応答解析
200例を超える治療開始前の心不全患者から心臓組織を収集し、PAR染色によるDNA損傷応答解析を行う。

Step 2. 機械学習による核形態判定アルゴリズムの開発
超解像度顕微鏡画像から3次元データ構築、定量数値化した核形態データの機械学習およびノンパラメトリックなディープラーニングを併用した核形態判定アルゴリズムを構築する。

Step 3. DNA損傷応答・核形態と臨床情報の統合解析
PAR陽性率・核形態と臨床情報を統合し、全死亡・複合イベント(全死亡・植込型補助人工心臓植込み術・心移植)・心不全入院・心機能回復の予測モデルを構築する。また他事業により得られる同一検体のオミックス情報と統合解析して、より精度の高いモデルを目指す。

後期高齢者のADL維持・改善に着目した栄養療法の開発

清野 裕
関西電力(株) 関西電力病院・総長

真壁昇[1]、山田祐一郎[2]、矢部大介[3]、荒木厚[4]、鈴木敦詞[5]、清野祐介[5]、幣憲一郎[6]、木村京子[7]、室谷健太[8]、本田寛人[9]、小林まり子[10]、藤田聡[11]、安田浩一朗[12]、黒江彰[13]、月山克史[14]

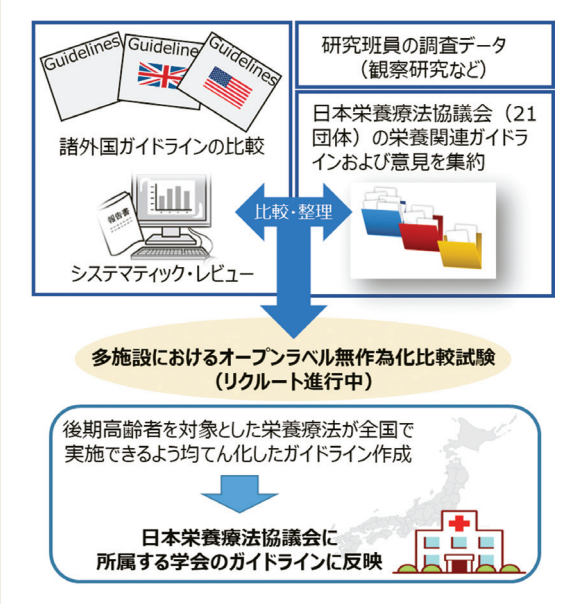
[1] 関西電力病院、[2] 秋田大学、[3] 関西電力医学研究所、[4] 東京都健康長寿医療センター、[5] 藤田医科大学、[6] 京都大学、[7] 盛岡大学、[8] 久留米大学、[9] 藍野大学、[10] 摂津市役所、[11] 立命館大学、[12] 大阪府済生会野江病院、[13] 彦根市立病院、[14] 小林記念病院

■ 発表の要旨

我が国は、世界で最も高齢化が進んでおり、健康寿命の延伸は極めて重要である。そのため高齢者で問題となるフレイルの改善は最優先課題であり、これには筋量、および筋力の維持・改善が欠かせない。とくに生活習慣病を有する後期高齢者が他の要因で入院した際、疾患の治療が優先される結果、ADLの低下を来すことがしばしばある。本研究はこれらの症例のADL維持・改善を目的とした栄養療法の確立を目指す独創的なプロジェクトである。また本研究は多領域にまたがるため、日本医学会加盟21の学術団体から構成される日本栄養療法協議会の意見をプロトコル作成から均てん化作業に反映させた。このことにより複数疾患をもつ高齢者のADL維持・改善のための企画立案が可能となり、得られた成果を各学会のガイドラインに反映させ、国民に成果を還元する。本研究では、まず高齢者のADLに係わる各種栄養素の文献レビュー、および諸外国のガイドラインとの相違点、問題点の抽出を試みた。しかし、高齢者のガイドラインは未だ整備されず明らかな根拠がない。そこで生活習慣病を有する後期高齢者の入院から在宅に向けて、ADLの維持・改善(具体的には筋量、筋力の維持・改善)に着目した栄養療法を確立すべく現在、多施設共同試験を実施している。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

<後期高齢者のADL維持・改善に着目した栄養療法の開発>

1)文献収集とシステマティック・レビューを行い、ADLと栄養療法に係わるエビデンスを集約
2)諸外国のガイドラインを比較し、類似・相違点を抽出
3)我が国における多施設共同研究による検証
4)日本栄養療法協議会に所属する学会のガイドラインに反映

患者さんに届けたいこと

健康寿命の延伸(ADL維持・向上)のために効果的かつ実践可能な栄養療法を確立し、日本栄養療法協議会に所属する学会のガイドラインに反映することによって、国民多数に成果を還元する。

研究概要

- 対象:骨折、肺炎、腎盂腎炎を含む尿路感染症、がんで入院した75歳以上の後期高齢者
- 方法:退院時に2群に分け、両者に栄養指導と軽度な体操指導等を行う
  - -強化栄養群:たんぱく質 1.5g/kg, ビタミンD 10μg
  - -従来栄養群:たんぱく質 1.0g/kg
- 評価時期:退院時、退院3、6ケ月後の3ポイント
- 主要評価項目:ADL評価尺度(Lawtonの尺度 / Barthel Index)、筋力(ザリッツ)、筋量(InBody)の変化量
- 副次評価項目:各栄養素の摂取量(FFQ)、活動量など

※二次解析:両群を合わせて、たんぱく質摂取量の多寡で比較

DNAメチル化・トランスクリプトーム・血漿メタボロームの３層オミクス解析を用いた電気加熱式たばこの喫煙・受動喫煙の健康影響に関する疫学研究

武林 亨
慶應義塾大学 慶應義塾大学医学部 教授

原田成[1]、竹内文乃[1]、平山明由[1]、古川亮平[1]、大桃秀樹[2]、事崎由佳[2]、丹野高三[2]

[1] 慶應義塾大学、[2] 岩手医科大学

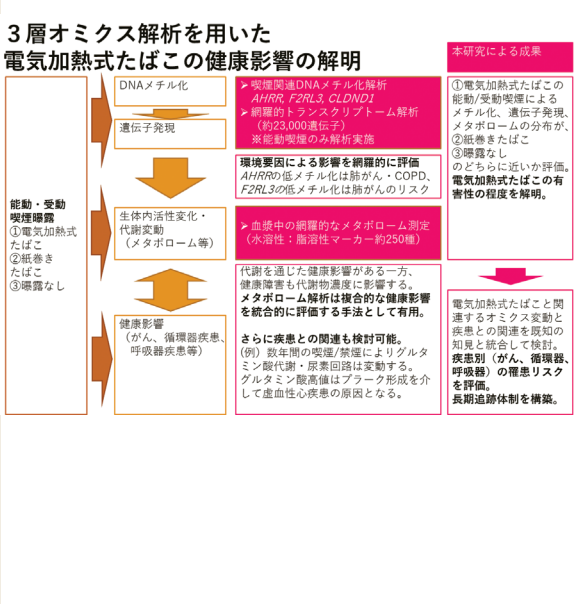
■ 発表の要旨

電気加熱式たばこは2014年頃から普及し、急速にシェアを伸ばしている。これに応じた施策の検討には健康影響のエビデンスが必要だが、人に及ぼす健康障害に関する直接のエビデンスが不十分で、疫学研究による検証が不可欠な状況である。従来の疫学的手法では短期間に加熱式たばこの健康影響を評価することは困難と考え、喫緊の課題への対応手段としてDNAのメチル化、遺伝子発現、網羅的代謝物解析などの「オミクス解析」を活用し、疾患機序に関わり早期に変化するバイオマーカーを用いた迅速なエビデンスの確立を目指している。

すでに加熱式たばこ喫煙開始前のデータが揃っており一定の追跡体制が整備されている「鶴岡メタボロームコホート研究」の参加者から、加熱式たばこ使用者86名、加熱式たばこ受動喫煙者58名を含む計3,334名の協力を得て、全員の呼吸機能検査およびメタボローム解析、160名のDNAメチル化解析を行った。その結果、喫煙者が加熱式たばこに変更することで、一部のDNAのメチル化状態が非喫煙者に近づく一方で、呼吸機能やメタボロームは変化しにくいこと、紙巻きたばこと加熱式たばこを併用することで呼吸機能の低下が強まる可能性が示唆された。受動喫煙については喫煙者が加熱式たばこに変更する影響は明らかでなかった。長期追跡体制の整備が完了したため、今後さらに追跡調査を実施して因果関係を明らかにする。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 電気加熱式たばこの喫煙・受動喫煙の健康影響を多層オミクス解析を用いて明らかにする
- エビデンスを検証・確立するための長期追跡体制を整える

患者さんに届けたいこと

加熱式たばこの健康影響を明らかにし、加熱式たばこについての施策立案に貢献するエビデンスを構築するとともに、国民に科学的な根拠のある情報を提供する。

研究概要

加熱式たばこが人に及ぼす健康影響に関する直接のエビデンスが不十分で、疫学研究による検証が不可欠な状況である。この喫緊の課題への対応手段として「オミクス解析」を活用し、疾患機序に関わり早期に変化するバイオマーカーを用いた迅速なエビデンスの確立を目指している。喫煙者が加熱式たばこに変更することで、特定のDNAのメチル化状態が非喫煙者に近づく一方で、呼吸機能やメタボロームは変化しないこと、紙巻きたばこと加熱式たばこを併用することで呼吸機能の低下が強まる可能性が示唆された。

電気加熱式たばこ喫煙者および受動喫煙者の健康影響の評価法の開発研究

大森 久光
熊本大学 大学院生命科学研究部生体情報解析学・教授

井上博雅[1]、黒澤一[2]、緒方裕光[3]、稲葉洋平[4]

[1] 鹿児島大学、[2] 東北大学、[3] 女子栄養大学、[4] 国立保健医療科学院

■ 発表の要旨

本研究は、加熱式たばこの喫煙者自身および受動喫煙者（家族）への健康障害について、曝露実態をたばこ関連の曝露バイオマーカーの分析および臨床指標の評価により解明することにある。

曝露マーカーとして、①尿中ニコチン代謝物、②たばこ特有の発がん性物質のマーカーであり受動喫煙曝露の指標である尿中たばこ特異的ニトロソアミン代謝物、③揮発性有機化合物の代謝物（メルカプツール酸）、④酸化ストレスマーカー等を測定した。また、同意を得た一部を対象として、呼吸機能、呼気COおよびNO濃度、メタボリックシンドロームの構成要因、炎症のマーカー等の臨床指標を測定した。

現時点までに受動喫煙の評価に必要なサンプル数を達成しており、紙巻たばこ、加熱式たばこ、非喫煙者の家族（コントロール）の尿中Total Nicotine metabolitesおよびNNAL値から、加熱式たばこの使用においても受動喫煙の可能性が示唆される知見を得た。呼気CO以外の臨床指標は有意な変化を認めなかった。また、喫煙者の有害化学物質の曝露量を評価することが可能となり、喫煙製品が紙巻たばこなのか加熱式たばこなのかが分類可能となった。

今後、揮発性有機化合物の代謝物、酸化ストレスマーカーの分析結果を基にした評価法の開発を行う。長期に追跡できる体制が構築されており追跡調査を行う予定である。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

加熱式たばこの喫煙者自身および受動喫煙者への健康障害について、曝露実態をバイオマーカーの分析および臨床指標の評価により解明する。また、長期に追跡できる体制を構築する。

・健康影響評価手法の開発（喫煙者、受動喫煙者）

患者さんに届けたいこと

本研究により、加熱式たばこも受動喫煙を起こしうることが示唆された。さらに加熱式たばこの健康影響に関するエビデンスが創出され、あらゆる生活の場面での「望まない受動喫煙の防止」につながるものと期待される。

研究概要

対象疾患名:喫煙関連疾患、ニコチン依存症

本研究は、①紙巻きたばこから加熱式たばこへ変更、②加熱式たばこから禁煙、③非喫煙者（いずれも本人、配偶者、子供）を対象とし、喫煙者自身および受動喫煙者への曝露実態について、変更前後でのたばこ特異的バイオマーカー（ニコチン、コチニン、3-ハイドロキシコチニン、たばこ特異的ニトロソアミン、メルカプツール酸等）の分析および臨床指標評価（呼吸機能、呼気CO濃度、呼気NO濃度、メタボリックシンドローム構成要因、炎症のマーカー、8-OHdG等）を行い、健康影響評価手法の開発を目指す。

持続血糖モニタリング(FGM/CGM)の血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索

細田 公則
国立循環器病研究センター 動脈硬化・糖尿病内科 部長

猪原匡史[1]、槇野久士[1]、玉那覇民子[1]、片岡有[1]、孫徹[1]、冨田努[1]、野口倫生[1]、松原正樹[1]、西村邦宏[1]、宮本恵宏[1]、鷲田和夫[1]、村田敬[2]、浅原哲子[2]、坂根直樹[2]、廣田勇士[3]、黒田暁生[4]、松久宗英[5]、加藤研[6]、三浦順之助[7]、豊田雅夫[8]、笠原正登[9]、伊藤雪絵[9]、笠間周[9]、鈴木渉太[9]

[1]国立循環器病研究センター、[2]京都医療センター、[3]神戸大学、[4]徳島大学、[5]徳島大学、[6]大阪医療センター、[7]東京女子医科大学、[8]東海大学、[9]奈良県立医科大学

■ 発表の要旨

(1)「1型糖尿病におけるフラッシュグルコースモニタリング(FGM)が低血糖も含む血糖コントロールとQOL改善に及ぼす効果の研究(ISCHIA研究)」
従来の指先からの採血による血糖測定と比べて、FGMを併用した方が1日あたりの低血糖時間が減るかどうかを、ランダム化試験で検証する。対象は、1型糖尿病、HbA1c 8.5%未満など。予定症例数は104例、予定試験期間 225日間。

(2)「リアルワールドにおける持続血糖モニタリングの適正使用と血糖改善に関する実態調査」
日本国内ではFGMを指先からの採血により測定した血糖値の代替として使うことは認められていないので、FGMを使用中の患者さんがどのくらいの回数、指先からの採血により血糖値を測定したか、調査する予定。

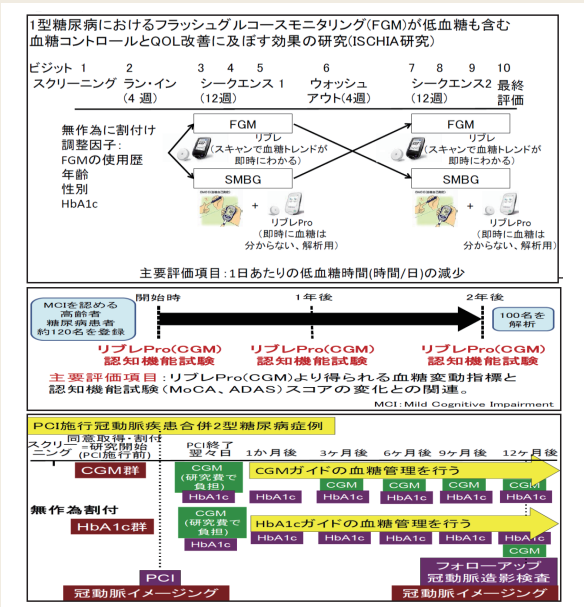
(3)「各血糖測定器から得られる指標間の相同性や相違点に関する科学的根拠資料」
(1)を行う際に得られた大量のデータをもとにFGMの精度指標を求める予定。

(4)「血糖変動の評価指標と認知機能の関連の解明」
本研究では2年間の縦断研究において血糖変動と認知機能の関連を解明し、糖尿病患者の認知機能低下と関連する血糖指標を明らかにすることを目指す。予定症例数は100例である。

(5)「冠動脈粥腫形成・進展・不安定化における血糖変動の関与の解明: CGMシステムとプラークイメージング装置を用いた前向き観察臨床研究」
本研究課題は、冠動脈疾患合併2型糖尿病症例において、CGMを用いた血糖変動抑制による冠動脈硬化進展予防効果を、血管内イメージング装置で解明することを目指す無作為化非盲検試験である。予定症例数は90例である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- FGMによる低血糖予防効果の立証
- 日本国内でのFGM使用の実態の解明
- FGMの正確性の解明
- 糖尿病患者認知機能低下と関連する血糖指標の解明
- 血糖変動抑制による糖尿病性動脈硬化予防効果の解明

患者さんに届けたいこと

- インスリン療法を行う糖尿病患者さんにとって、より低血糖が少なく、かつ、より生活の質が良くなる治療
- 糖尿病患者さんにとって認知症と動脈硬化を起こしにくい治療

研究概要

(1)フラッシュグルコースモニタリング(FGM)が、低血糖の少ない、より質の良い血糖管理に有用であることを検証し、生活の質への影響も評価する
(2)FGMが適正使用されているかを調査する
(3)FGMの精度をメーカーから独立した中立的な立場で評価する
(4)CGM(持続血糖モニタリング)で血糖変動と認知機能の関連を縦断研究で解明する
(5)冠動脈疾患合併糖尿病でCGMによる血糖変動抑制の冠動脈硬化進展予防効果を冠動脈イメージングで解明する

血糖変動と心血管イベント発症の関連性を検討する前向き観察研究

綿田 裕孝
順天堂大学 大学院医学研究科代謝内分泌内科学 教授

三田智也[1]、下村伊一郎[2]、片上直人[2]、岡田洋右[3]、五所正彦[4]

[1] 順天堂大学、[2] 大阪大学、[3] 産業医科大学、[4] 筑波大学

■ 発表の要旨

2型糖尿病では、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベント発症のリスクが増加するため、その抑制は、健常人とかわらない日常生活の質を保ちかつ健康寿命を延伸するために重要な課題である。

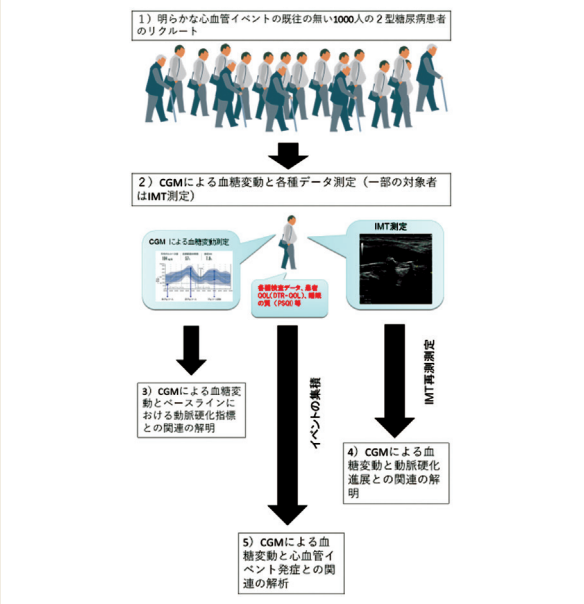
最近の報告では、平均血糖値の指標であるHbA1cに比較して、血糖変動の方が、より動脈硬化の進展に関連している可能性が示されている。しかしながら、血糖変動が動脈硬化の進展に影響を与え、心血管イベントの発症に関連するのかは心血管イベントの既往のない2型糖尿病患者においては明らかになっていない。

この血糖変動を評価するツールに持続血糖モニターがあり、その中でも、フリースタイルリブレプロは15分ごとに最大14日間連続で皮下間質液の血糖値を簡易かつ持続的に測定できる。

本研究では、外来通院中の明らかな心血管イベントの既往のない約1,000名の2型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニターで評価したベースラインの血糖変動の指標とその後の複合心血管イベント発症、あるいは、超音波による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度などを指標とした動脈硬化の進展との関連性を5年間観察している。2018年4月より研究を開始し、2019年3月に1,000名の登録が終了し、現在、観察を継続している。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

2型糖尿病において持続血糖モニタリングにより評価した血糖変動は、心血管イベントや頸動脈内膜中膜複合体などの動脈硬化の進展に関連する危険因子であることを明らかにしたい。

患者さんに届けたいこと

血糖変動を評価することで心血管イベントのハイリスク群を抽出しやすくなる。さらに、血糖変動を早期に治療し動脈硬化性疾患を抑制すれば、社会保障費の抑制や健康寿命の延伸に寄与することが期待される。

研究概要

2型糖尿病において、血糖変動と心血管イベント発症の関連性は十分に明らかになっていない。本研究では、外来通院中の明らかな心血管イベントの既往のない約1,000名の2型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニターで評価したベースラインの血糖変動の指標とその後の複合心血管イベント発症、あるいは、超音波による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度などを指標とした動脈硬化の進展との関連性を5年間観察する。

循環器疾患領域における多剤併用(polypharmacy)の実態とその問題把握に関する研究

安田 聡
国立循環器病研究センター 副院長・心臓血管内科部門長

髙田充隆[1]、中山健夫[2]、宮本恵宏[3]、西村邦宏[3]、宍戸稔聡[3]、中尾一泰[3]、老田章[3]、細見光一[1]

[1] 近畿大学、[2] 京都大学、[3] 国立循環器病研究センター

発表の要旨

ポリファーマシー(polypharmacy)とは、使用薬剤数が多いことに加えて、不適切な処方(potentially inappropriate medications: PIMs)が含まれていること、同効薬が重複していること、本来使用されるべき疾患に対して必要な薬剤が処方されていないことと定義されるポリファーマシーは、薬物有害反応の増大、薬物ー薬物間や薬物ー疾患間の相互作用の増大、服薬アドヒアランスの低下、死亡率の上昇をもたらす。循環器疾患患者では高齢と併存疾患から治療薬の数が多くポリファーマシーが問題となるがその実態や起因する有害事象の発生頻度に関しては十分に解析されてない。循環器疾患診療実態調査JROADはDPC(Diagnosis Procedure Combination;診断群分類包括評価)を活用しすべての処方薬、処置、病名、重症度に関して電子データ化されている循環器疾患の包括的な全国的データベースである。Beers criteriaを満たす循環器関連薬剤のうち　非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の使用実態を心不全入院患者(n= 498,532)を対象に調査した。心不全患者退院時のNSAID処方の有無と心不全による再入院には関連性が認められた。

研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

- ポリファーマシーに影響する要因、アウトカムとの関連について人工知能応用も含めて検討すること
- 不適切な処方(PIMs)についてSTOPP criteriaまたはBeer's criteriaを用いてその実態を明らかにすること

患者さんに届けたいこと

- 個々の患者さんに応じた重篤な副作用の発現が少ない処方の提案
- 不適切な処方回避の為の人工知能(AI)応用システム構築

研究概要

循環器疾患患者では高齢と併存疾患から治療薬の数が多く多剤併用が問題となり得る。しかしながら多剤併用の実態やそれに起因する有害事象の発生頻度に関する検討、問題解決のための人工知能(AI)応用はこれまでない。本研究では①循環器疾患患者を対象に多剤併用の実態と影響する要因、アウトカムとの関連について検討、②ビックデータ解析による全国レベルでの薬物療法に関する安全性情報解析のためのデータベース整備することにより、個々の患者に応じた重篤な副作用の発現が少ない処方の提案・不適切な処方回避の為のAI応用システム構築を目指す。

循環器疾患患者におけるポリファーマシーの実態と要因の把握に関する研究

秋下 雅弘
東京大学 医学部附属病院 老年病科 教授

小島太郎[1]、赤澤宏[1]、大野能之[1]、楽木宏実[2]、清水敦哉[3]、溝神文博[3]、大石充[4]、浜田将太[5]

[1]東京大学、[2]大阪大学、[3]国立長寿医療研究センター、[4]鹿児島大学、[5]医療経済研究・社会保険福祉協会

■ 発表の要旨

本研究では循環器疾患患者におけるポリファーマシーの実態およびADLや認知機能との関連につき調査を行うべく本年は老人保健施設および地域住民のデータを解析した。

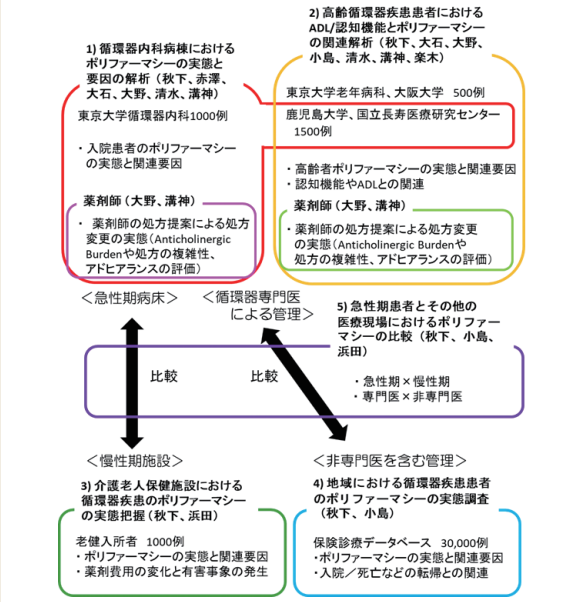
2015年度の全国老人保健施設協会で行われた入所者調査(1,318名、男性24%)をもとにした介護老人保健施設の検討では、高血圧、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中の合併・既往がそれぞれ、66%、18%、4%、36%であった。入所後に総薬剤数(入所時6.0剤、2か月後5.4剤)は減少していたが、循環器疾患治療薬の種類(入所時2.0剤、2か月後1.9剤)は変化なく、循環器薬のポリファーマシー解消が困難であることが示唆された。

また、地域における調査を行うべく、広島県呉市のレセプトデータ(2015年4月)について検討した。65歳以上の高齢市民67,236名(女性59.3%、平均年齢77.2±7.9歳)では平均薬剤数が3.6±3.8剤で、高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患を有する群では、各疾患を有さない群と比較しそれぞれ約4.2剤、約3.5剤、約3.1剤、4.1剤薬が増加した。また、6剤以上の多剤服用に関連する因子はロジスティック重回帰分析で年齢の増加、女性、受診医療機関数、利用薬局数、認知症の合併、さらに上記の4疾患であった。

循環器専門病床および老年内科病床のポリファーマシーおよび入院中の薬剤見直しについてはデータを集積、解析中であり、次年度に報告を行う予定である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 専門施設から介護施設まで多様な医療現場における循環器疾患の治療の実態解明。
- 高齢循環器疾患患者におけるポリファーマシーとADL、認知機能との関連の解明。
- ポリファーマシーに配慮した循環器疾患の薬物治療の開発。

患者さんに届けたいこと

ポリファーマシーに配慮した有効かつ安全な循環器疾患薬物療法の実態とアウトカムへの影響を明らかにし、より適正な薬物療法の方策を解明し、治療薬の適正使用の啓発に用いることである。

研究概要

本研究では、循環器患者におけるポリファーマシーの実態を調査し、特に薬剤の種類や数、循環器疾患、併存疾患などで層別化することで、どのような患者、薬剤がポリファーマシーに寄与しやすいかを明らかにする。

循環器疾患患者は幅広い年齢にわたり、また疾患も多岐にわたることから、各罹患疾患のポリファーマシーの調査や影響を与える因子について検討し、同時に高齢者においてはADLや認知機能の影響についても検討を行っていく。

高齢心不全患者の多剤併用および薬剤性有害事象に関する診療実態調査

桑原 宏一郎
信州大学 医学部内科学第五教室・教授

元木博彦[1]、加藤貴雄[2]、小笹寧子[2]
[1] 信州大学、[2] 京都大学

■ 発表の要旨

近年心不全治療は大きな発展を見せているにもかかわらず、その予後は依然として不良であり、患者数増加が顕著で、再入院率・死亡率が非常に高いことが知られている。とくに、高齢者心不全患者では慢性腎臓病をはじめとする合併疾患の存在により多剤併用療法が必要となる症例が過半数を占めるが、薬物治療への忍容性は低い。単施設の研究において、高齢心不全患者では退院時の内服薬剤数は再入院・死亡イベントと関連していることが報告されており、多剤併用と薬剤性有害事象の実態把握が課題となっている。

本申請研究では他施設前向き登録研究データベースを用いて、急性心不全発症の背景因子、退院時に処方された薬剤、および退院後2年間の薬剤性有害事象・再入院・死亡といった予後に関するデータを明らかにする。特に高齢心不全患者の多剤併用療法の現状を評価し、薬剤性有害事象の発症頻度・内容・薬剤性有害事象発症後の転帰について詳細に調査することにより、高齢心不全患者において薬剤性有害事象の頻度の多い薬剤・患者の特徴を明らかにし、高齢心不全患者における心不全治療薬の適応を再検討するためのエビデンス創出行う。さらにこれらと心血管イベントや薬剤性有害事象との関連を評価する。高齢心不全患者において薬剤性有害事象の頻度の多い薬剤・患者の特徴を明らかにする。さらに本申請研究で得られた知見について、高齢心不全患者における薬剤性有害事象の発症予防のためのガイドライン作成の根拠となるエビデンスを関連学会・研究機関へ報告・提案する。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

心不全患者の最新大規模多施設レジストリより、薬物治療を受ける高齢者について、多剤併用とそれに伴う有害事象と解決策を明らかにする。

患者さんに届けたいこと

有害事象の原因となりやすい薬剤の特徴や、背景疾患を明らかにすることで、予防策を提案したい。

研究概要

近年増加する高齢者心不全患者では慢性腎臓病をはじめとする合併疾患の存在により多剤併用療法が必要となる症例が過半数を占めるが、薬物治療への忍容性は低い。
他施設前向き登録研究データベースを用いて、高齢心不全患者の多剤併用療法の現状を評価し、薬剤性有害事象の発症頻度・内容・薬剤性有害事象発症後の転帰について詳細に調査することにより、高齢心不全患者における心不全治療薬の適応を再検討するためのエビデンス創出行う。

急性期虚血性脳血管障害の非侵襲的画像診断指針の提案

古賀 政利
国立循環器病研究センター 脳血管内科・部長

井上学[1]、福田哲也[1]、田中寛大[1]、板橋亮[2]、工藤與亮[3]、猪原匡史[1]、豊田一則[1]、佐藤徹[1]、矢澤由加子[4]

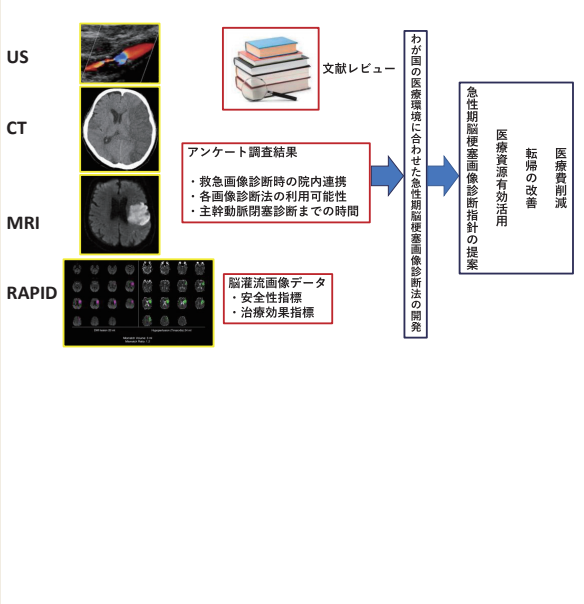
[1] 国立循環器病研究センター、[2] 岩手医科大学、[3] 北海道大学、[4] 広南病院

■ 発表の要旨

近年、急性期脳梗塞に対する再開通治療は、経静脈的血栓溶解(rt-PA)療法と脳血管内治療(EVT)の目覚ましい進歩により、患者の機能的転帰を改善できるようになった。症例の選択には画像診断が必須であり、血管閉塞や脳組織の障害度合いを見極めて、早期に治療介入すれば、より有効性が高まることがわかった。わが国においても、この治療法が盛んに行われているが、国内における脳梗塞の画像診断指針はまだ未整備であり、画像診断までの目標時間、画像診断選択、再灌流療法の画像判定基準などに関して適切な指針がない。わが国の急性期脳梗塞の画像診断の現状を明らかにするため、全国の医療施設を対象にアンケート調査を行なったところ、再灌流療法までにCTとMRI両方で評価を行う施設が多かった。発症6時間以降の脳梗塞に対するEVT適応判定で灌流画像評価が普及していなかった。再灌流療法の確立に寄与した臨床試験で使用された画像診断と諸外国の脳卒中ガイドラインで推奨されている画像診断に関する文献レビューを行った。これらの結果から、わが国の急性期脳梗塞の画像診断指針を提案する。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

わが国の医療環境に即した急性期脳梗塞の画像診断指針の提案により、迅速かつ適切な画像診断の均てん化を図り、わが国の脳卒中診療の向上に繋げる。

患者さんに届けたいこと

急性期脳梗塞の画像診断指針を提案することにより、適切な画像診断と有効な急性期治療の普及を促進させることができる。地域間や病院間での格差が少なくなることが期待できる。

研究概要

わが国の急性期脳梗塞の画像診断の現状を明らかにするためのWEB全国アンケート調査を行った。わが国の急性期画像診断にCTとMRI両方を行っている施設が多く、脳灌流画像評価が普及していなかった(1次調査)。静注血栓溶解療法前にCTとMRIの両方を行っている施設が多かった(2次調査)。再灌流療法の確立に繋がった臨床試験と諸外国のガイドラインの文献レビューを行った。適切かつ有効な再灌流療法に繋げるための脳梗塞の画像診断指針を提案する。

骨格筋ミトコンドリアとアミノ酸代謝に着目したサルコペニア先制医療の開発

伊藤 裕
慶應義塾大学 慶應義塾大学医学部・教授

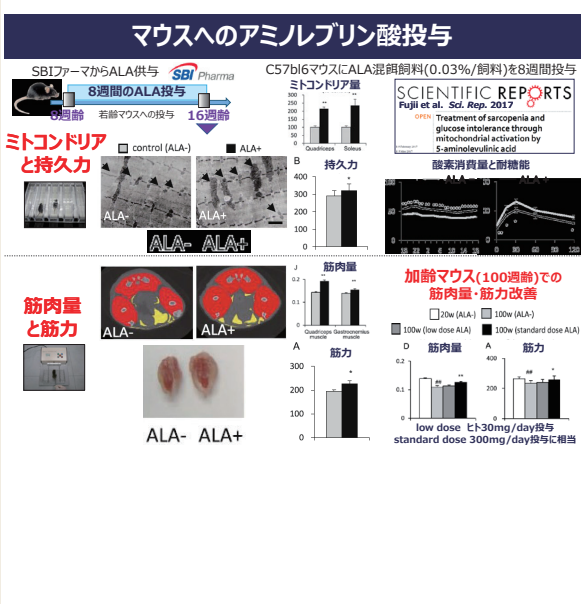
宮下和季[1]、日下部徹[2]、石塚昌宏[3]
[1] 慶應義塾大学、[2] 京都医療センター、[3] SBI ファーマ(株)

発表の要旨

2017年に日本においてサルコペニアガイドラインが発表され、サルコペニアすなわち筋肉量が減少し、筋力，持久力などの身体能力が低下した状態が、一つの疾患単位として定義づけられた。本邦のサルコペニア罹患数は300万人を超えると推定され、サルコペニアは転倒・骨折から要介護に至る健康寿命の短縮要因として注目されている。最近になり、サルコペニアが心筋梗塞や脳卒中などの心血管病の発症リスク因子となることが報告され、国民福祉向上のためにサルコペニア対策が重要であると認識されるようになった。しかしながら、サルコペニアの原因は多岐にわたるため、その発症・重症化の要因・過程は十分理解されず、病態・病期に応じた治療法の選択ならびに、早期診断・早期介入の実現には至っていない。我々はこれまでの基礎研究で、骨格筋ミトコンドリア機能不全が筋肉量減少に先行するサルコペニアの早期病変となることを見出した(Kidney. Int. 2014)。骨格筋のミトコンドリア機能不全に伴うアミノ酸代謝障害と、サルコペニア関連遺伝子のエピゲノム変容がサルコペニア進展に関与することを示した(Endocrinology 2015)。これらの研究成果を踏まえ、本研究ではミトコンドリア活性化に基づく、新しいサルコペニア対策の提案を目指す。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

ミトコンドリアを活性化する天然アミノ酸であるアミノレブリン酸が、身体能力に与える影響を臨床研究で明らかにし、骨格筋ミトコンドリアとアミノ酸代謝に着目した新しいサルコペニア治療の提案を目指す。

患者さんに届けたいこと

筋肉量が少ないサルコペニア患者は心筋梗塞や脳卒中になりやすく、長生きが難しくなる。本研究ではミトコンドリアを活性化することでサルコペニアを予防する新しい方策を開発し、国民福祉に貢献する。

研究概要

ミトコンドリア電子伝達系において電子キャリアの前駆体となる天然アミノ酸であるアミノレブリン酸(ALA)をマウスに投与することで、若齢マウスならびに加齢マウスのミトコンドリアが活性化して筋肉量が増加し、握力，持久力が増強して、さらには耐糖能も改善することを、我々は見出した（Sci. Rep. 2017)。そこで本研究では、アミノレブリン酸を含有する食品による早期介入により、サルコペニアの発症を未然に阻止する、サルコペニアの先制医療の開発を目指す。

インクレチンシグナルを調節するサルコペニア治療薬の開発

山田 祐一郎
秋田大学 大学院医学系研究科 内分泌･代謝･老年内科学講座 教授

清野祐介[1]、矢部大介[2]
[1] 藤田医科大学、[2] 岐阜大学

■ 発表の要旨

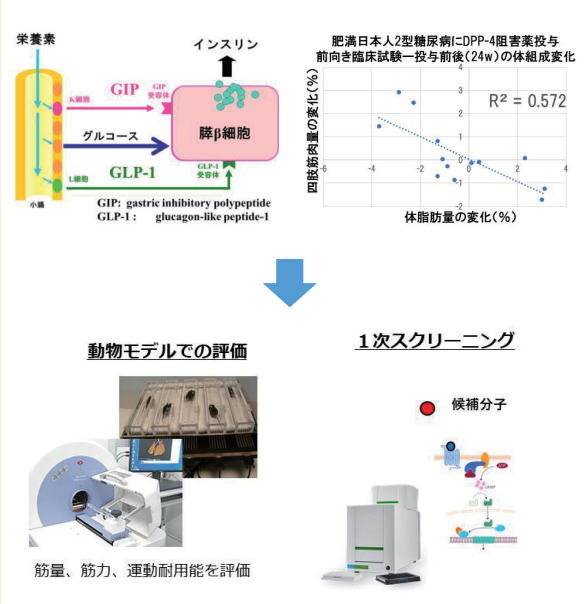
超高齢社会であるわが国では、エネルギー制限に伴う必要な栄養素（ビタミン･ミネラル･タンパク質など）の不足は筋肉量や筋力の低下を特徴とするサルコペニアを助長し、健康寿命を損なう。

外界と生体の境界にある消化管は外界から受けた食事などの刺激をもとにして生体各所に様々なシグナルを発信している。インクレチンはその代表的なシグナルであり、このシグナルを活性化する薬剤であるDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬が糖尿病の治療薬として上市されている。

本研究課題は、インクレチンシグナルが筋肉量を調節することを示唆する研究開発代表者らのヒトでの成果をもとに、その分子基盤を明らかにし、インクレチンシグナル調節と筋肉量の関連をマウス個体で示すとともに、受容体に作用する薬剤の開発を目指している。筋組織内に存在するFAP細胞にインクレチン受容体が発現し、この発現が筋傷害モデルで劇的に変動すること、これを欠損するマウスでは筋組織内の脂肪細胞沈着が少ないことなど、分子基盤の解明を進めるとともに、シグナルを抑制する機能分子のスクリーニング系を確立、欠損マウスにおける行動解析などを通じて、シグナル抑制の安全性の確認などを行っている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- インクレチンシグナルが筋肉量を調節する分子基盤の解明
- インクレチンシグナル調節によるサルコペニア改善をマウス個体で実証
- インクレチンシグナルを調節する候補分子の同定

患者さんに届けたいこと

超高齢社会で筋肉量や筋力低下を特徴とするサルコペニアが増加する中、インクレチンシグナルの調節はサルコペニア改善に繋がることが期待される。

研究概要

消化管は外界から受けた食事などの刺激をもとにして生体各所に様々なシグナルを発信しているが、その一つであるインクレチンのシグナルが筋肉量を調節することを示唆する研究開発代表者らのヒトでの成果をもとに、その分子基盤を明らかにし、インクレチンシグナル調節と筋肉量の関連をマウス個体で示すとともに、受容体に作用する薬剤の開発を目指している。

高齢者の虚弱化の予防・先送りに資する総エネルギー消費量の評価法に関する研究

勝川 史憲
慶應義塾大学 慶應義塾大学スポーツ医学研究センター・教授

前川聡[1]、佐々木雅也[1]、仲村秀俊[2]、田中茂穂[3]、髙田和子[3]、檜垣靖樹[4]、阿部貴行[5]

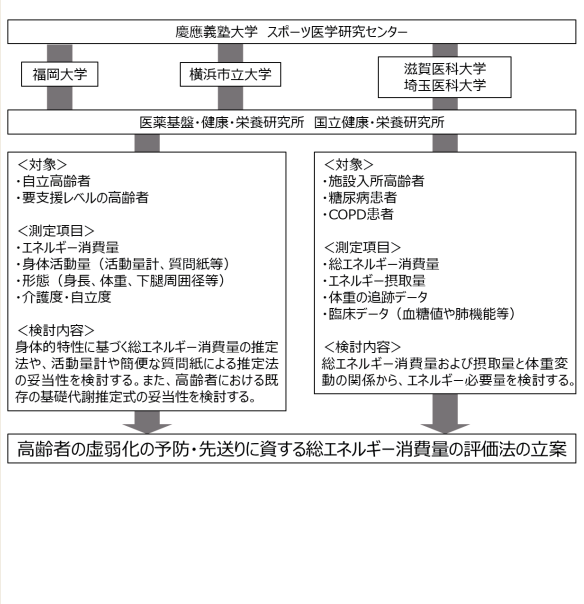
[1] 滋賀医科大学、[2] 埼玉医科大学、[3] 医薬基盤・健康・栄養研究所、[4] 福岡大学、[5] 横浜市立大学

発表の要旨

健康寿命の延伸に向けては、高齢者の虚弱化を予防又は先送りすることが重要な課題である。虚弱な高齢者の症状としてみられる意図しない体重減少や筋肉量の減少を防ぐためには、一日の活動量、ひいては総エネルギー消費量に見合う十分なエネルギーを摂取する必要がある。しかしながら、高齢者の自立度や移動手段、既往歴等は多様であり、現時点では一日に必要なエネルギーを個別に提示するためのエビデンスが不十分である。特に、要支援レベルの高齢者に関する総エネルギー消費量とその関連因子についての情報は不足しているため、本研究グループではデイケア・デイサービスを利用、あるいはクリニック等に通院している要支援レベルの高齢者を対象として、二重標識水法による総エネルギー消費量の新規測定を実施している。今回の発表ではまず、要支援レベルの高齢者に関する進捗状況を、測定結果も踏まえながら報告する。また2019年に本研究グループは、“糖尿病患者と非糖尿病患者の総エネルギー消費量は同等である”という結果を学術誌にて報告しており(Morinio, et al. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019)、同研究報告は糖尿病診療ガイドライン2019に引用された。今回は、Morinoらの結果に加え、サブ解析結果として現在投稿中である「総エネルギー消費量の推定における加速度計と質問紙の妥当性」についても報告する。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 対象特性別の総エネルギー消費量や身体活動レベルと、それらに基づく推定法の開発
- 既存の基礎代謝推定式の妥当性に関する検討
- 総エネルギー消費量に基づいたエネルギー必要量の提案

患者さんに届けたいこと

本研究事業は、「健康を維持するにはどのくらい食べてもよいのか?」という患者様やそのご家族の疑問を解決する一助となり、エビデンスに基づいた食事療法を医療・介護関係者に提示する。

研究概要

様々な特性の高齢者を対象に測定したエネルギー消費量に関するデータベースを整理する。その上で、エビデンスが不足している集団(杖やシルバーカーを用いた要支援レベルの高齢者)の追加測定を実施し、対象特性別の総エネルギー消費量や身体活動レベルの推定法を立案する。加えて、総エネルギー消費量とエネルギー摂取量の測定を実施した疾患患者の体重を追跡することにより、疾患の特徴に応じたエネルギー必要量も検討していく。

糖尿病に起因する心筋拡張障害発症機序および運動による予防効果の解明

ピアソン ジェームズ
国立循環器病研究センター 心臓生理機能部・部長

樋口隆弘[1]、土持裕胤[2]、曽野部崇[2]

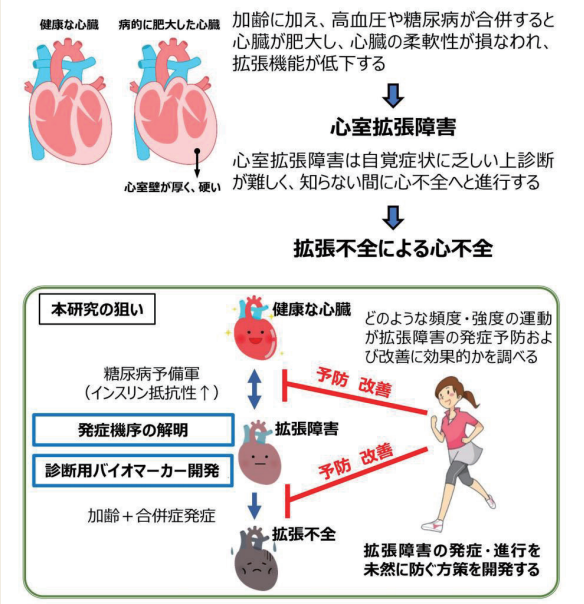
[1] 岡山大学、[2] 国立循環器病研究センター

■ 発表の要旨

本研究の目的は、2型糖尿病を自然発症するGoto-Kakizaki (GK)ラット、高血圧のみ(SHRSP-lean)または肥満・高血圧・糖尿病合併症を自然発症するSHRSP-fattyラットを対象とし、我々が独自に開発した“in vivo 放射光X線回折法”を用いて心室拡張障害の兆しを捉えること、並びに、継続的な運動による発症予防機構を細胞、遺伝子、分子レベルで解明することである。糖尿病が軽度の若齢GKラットの心筋においてすでに炎症や酸化ストレスが亢進していた。心室拡張機能は軽度低値を示し、心筋細胞の受動的張力およびPKG依存的なタイチンリン酸化の低下が観察された。この若齢GKラットに対する8週間の低強度運動による耐糖能異常や心室拡張機能の改善は軽微であった。SHRSP-leanおよび -fattyラットの心室拡張機能は正常ラットのそれよりも低く、心筋における糖・脂肪酸代謝は-fattyラットで低下していた。8週間の低強度運動によって耐糖能異常は軽度改善したが、拡張機能は増悪した。GKラット心筋の網羅的遺伝子発現解析の結果、自然発症モデルは背景遺伝子の違いによる発現変動が大きく、運動等環境要因の影響を見るのには不向きであることが示唆された。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 心室拡張障害の発症機序解明
- 心室拡張障害の発症予防および改善を目指した運動処方(療法)の開発
- 心室拡張障害発症の早期診断バイオマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

心室拡張障害の発症機序を解明し、予防・治療法を開発することで、心室拡張不全に対する知識を深めるとともに、将来的には死亡率やQOLを大幅に改善させたい。

研究概要

近年、高齢化や生活習慣病(肥満、高血圧、糖尿病など)の増加に伴い、拡張不全による心不全患者が増加している。我々は、拡張不全罹患率を減らすためには早期の予防が重要と考え、拡張不全の前段階である拡張障害の発症機序を明らかにすることを目的とした。生活習慣病の予防に有効とされる日常的な運動習慣が拡張障害の発症を抑制し得るかどうかを調べ、さらに、拡張障害発症と関連する早期診断バイオマーカーの同定を目指す。これにより拡張障害の早期検出及び治療効果の判定に有用な診断方法の開発を目指す。

新規老化関連分子を標的とした糖尿病大血管合併症治療法の開発

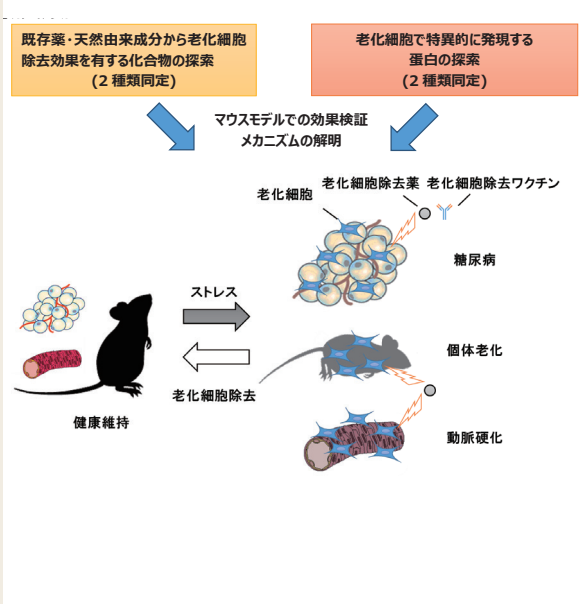
南野 徹
新潟大学 大学院医歯学総合研究科 循環器内科・教授

■ 発表の要旨

細胞レベルの老化現象(細胞老化)が個体の老化に深く寄与し、加齢関連疾患の基盤にもなることが明らかにされてきた。発がん性の問題から細胞老化の直接の抑制を目的とした疾患治療法は臨床応用されていないが、近年老化した細胞を体内から選択的に除去することでがん発症を増やすことなく糖尿病や心血管疾患などの加齢関連疾患の治療につながること、さらには個体老化そのものを抑制できることが動物実験で相次いで示され、加齢関連疾患治療やアンチエイジングを目的とした臨床応用に期待が高まっている。現在14種類以上の老化細胞除去作用を持つ薬剤が導出され、一部は治験が進んでいるが、多くは抗癌剤の一種で、重大な副作用が懸念される。そこで我々はより副作用の少ない老化細胞除去治療の開発を目指し、すでにある程度効果や副作用の分かっている既存薬や天然由来成分の化合物を対象に老化細胞除去効果を持つものを探索した。また、老化細胞で特異的に発現する分子を網羅的解析により探索し、この分子を抗原とした老化細胞除去ワクチンの開発を進めている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

副作用の少ない選択的老化細胞除去治療法を開発し、種々の加齢関連疾患への新規治療法ないしはアンチエイジングを目的とした治療法として臨床応用を目指す。

患者さんに届けたいこと

現在健康寿命と個体寿命の乖離が大きく、少子高齢化と相まって社会的問題となっている。老化細胞除去治療が中高年の患者さんの健康寿命改善を通し、より高い生活の質の維持に貢献できると考える。

研究概要

我々は老化細胞除去効果を持つ化合物の同定に取り組み、現在2種類の化合物を候補として同定した。また、老化細胞で特異的に発現する分子を標的としたワクチン治療の開発にも取り組んでおり、候補分子を現在2種類同定した。これらを糖尿病・動脈硬化・早老症モデルマウスや加齢マウスに投与し、老化細胞除去効果ならびに疾患治療効果や抗老化効果の検証を進めている。また、老化細胞除去効果のメカニズムについてもあわせて、検証を進めている。

急性大動脈解離発症前造影CT画像の解析

吉野 秀朗
杏林大学 医学部 内科学(Ⅱ)・特任教授

荻野均[1]、下川智樹[2]、松田均[3]、内田敬二[4]、大北裕[5]、岡田健次[6]、今井裕[7]、林宏光[8]、吉岡邦浩[9]、加地修一郎[10]、宮本恵宏[3]、中井陸運[3]、小室一成[11]、上原雅恵[11]、高山守正[12]、添田恒有[13]

[1] 東京医科大学、[2] 帝京大学、[3] 国立循環器病研究センター、[4] 横浜市立大学、[5] 高槻病院、[6] 神戸大学、[7] 東海大学、[8] 日本医科大学、[9] 岩手医科大学、[10] 神戸市立医療センター、[11] 東京大学、[12] 榊原記念病院、[13] 奈良県立医科大学

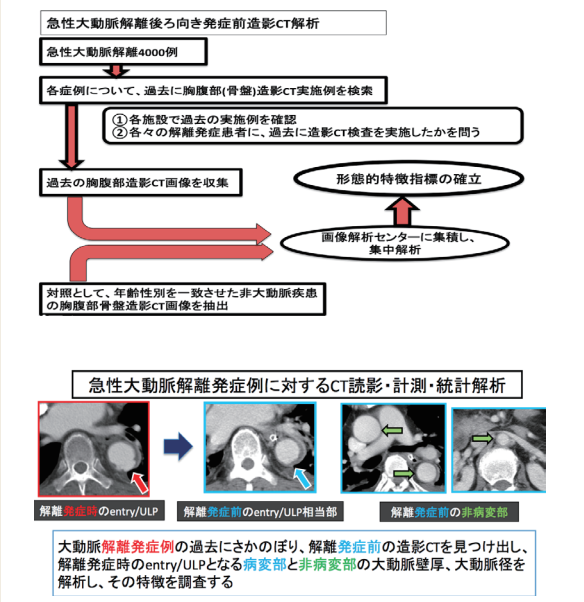
■ 発表の要旨

急性大動脈解離(Acute Aortic Dissection: AAD)は現在最もリスクの高い致死的心血管系疾患であるが、AAD発症前の状態が把握できていないため、どのような病変から発症するのか全く不明である。本研究は、発症メカニズムの解明を最終目標として、発症前造影CT画像を詳細に解析することで、AAD発症を形態学的に予測できる指標を明らかにすることを目的として計画された。発症前のCT画像が得られる機会はごくわずかであり、100例を超える対象数で行われた研究はこれまで類がない。

AAD群(n=113)では、年齢性別をマッチさせた対照群(n=110)と比べ、大動脈壁厚(上行大動脈1.31 vs. 0.87mm, 弓部1.55 vs.1.20mm; p=0.007, 下行1.44 vs. 0.90, 腹部1.33 vs. 0.98mm; 弓部以外全てp<0.001)、大動脈径(上行33.99 vs. 33.22mm, 弓部34.63 vs.27.75mm, 下行30.24 vs. 26.66mm, 腹部24.71 vs. 20.21mm; 全てp<0.001)共に有意に大であった。AAD群のうち、開存型AAD群では解離発生病変部壁厚が他の部位と差がないがULP+閉塞型群では病変部位は他の部位に比べ壁肥厚が有意に大であった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

急性大動脈解離発症以前に撮像された造影CT画像の解析から、発症前の大動脈壁の状態の特徴を明らかにし、大動脈解離の発症を形態学的に予測できる指標を明らかにすること。

患者さんに届けたいこと

解離発症前造影CTの解析では、将来解離を発症する大動脈壁は有意に肥厚し大動脈径は拡大していた。解離の発症病態をさらに解明することで、将来発症する危険を予測し発症を予防する先制医療の実現が期待されます。

研究概要

AAD発症メカニズムを解明することを目指して、AAD発症を形態学的に予測できる指標を明らかにすることを目的とした。AAD発症以前に撮像された造影CT画像(n=131)を入手し、発症前の大動脈壁の状態の特徴を検討した結果、AAD群は年齢性別をマッチさせた対照群(n=110)と比べ大動脈壁厚、及び大動脈径が有意に大で、開存型AAD群に比べULP+閉塞型群が将来の解離発生病変部位で有意な壁肥厚を認めた。

客観的な資料に基づく活動性及び各種睡眠障害が心血管・代謝障害に与える影響とその病態生理解明の開発研究

陳 和夫
京都大学 大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座・特定教授

松田文彦[1]、森田智視[1]、中山健夫[1]、平井豊博[1]、若村智子[1]、田原康玄[1]、村瀬公彦[1]、濱田哲[1]、中塚賀也[1]
[1] 京都大学

■ 発表の要旨

睡眠時無呼吸を含む睡眠障害が、肥満や生活習慣病に与える影響が明らかになりつつあるが、本邦を含めて不明な点が多い。睡眠障害と生活習慣病との関連、影響を大型コホートにおいて調べるために研究を継続しているが、本発表では、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の主要3要因である(肥満、加齢、男性)のうち、肥満、加齢の2要因が加わった時に、中等度以上の睡眠呼吸障害(SDB)(ほとんどはOSA)がどのように増加するのかを明らかにして、さらに肥満に各種生活習慣病が合併した場合、中等度以上のSDBの増加を明らかにした。約7700人のコホートにおいて、肥満、加齢により、中等度以上のSDBは明らかに増加した。特に40歳未満においてはBMI≧25 kg/㎡になると中等度以上のSDBの頻度が急激に上昇した。肥満状態に高血圧、糖尿病が合併すると有意に中等度以上のSDBが増加したが、高脂血症ではこの傾向はなかった。また、降圧剤の種類が増えるごとに有意に中等度以上のSDBが増加していた($p<0.001$)。特に40歳未満の肥満を抑えることの重要性がSDBの観点からも明らかになった。肥満患者に高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームが合併している場合、肥満と独立してさらに中等度以上のSDB頻度が有意に高くなる。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

ゲノムコホートにて世界最大規模の客観的な睡眠障害(睡眠時無呼吸・睡眠呼吸障害、睡眠分断、短時間睡眠など)の資料と高血圧、糖尿病などの関連と影響を明らかにして健康生活における睡眠の重要性と対策を示す。

患者さんに届けたいこと

生活習慣病と睡眠障害(睡眠時無呼吸、睡眠分断、短時間睡眠など)の関連と影響を客観的に且つ科学的に解明して、エビデンスに基づいた資料を提示して、ゲノムコホートの特徴を生かした多方面からの対策を示す。

研究概要

1万人の「ながはまゲノムコホート」において、客観的な睡眠分断判定と睡眠時間を測定できる携帯型加速度計(アクチグラフ)と酸素飽和度計にて、上記睡眠障害を客観的に評価し、複数回測定することにより生活習慣病と睡眠障害の関連と影響を明らかにして、睡眠障害改善による健康寿命延伸の方策を提示する。すでに、1回目の測定を終わり、5年経過した2回目の測定を行っている。今回は睡眠時無呼吸と高血圧、糖尿病の関連と合併時の病態を肥満と関連して解析した。

血管病変の指標となるバイオマーカーの開発

石川 義弘
横浜市立大学 大学院医学研究科 循環制御医学・教授

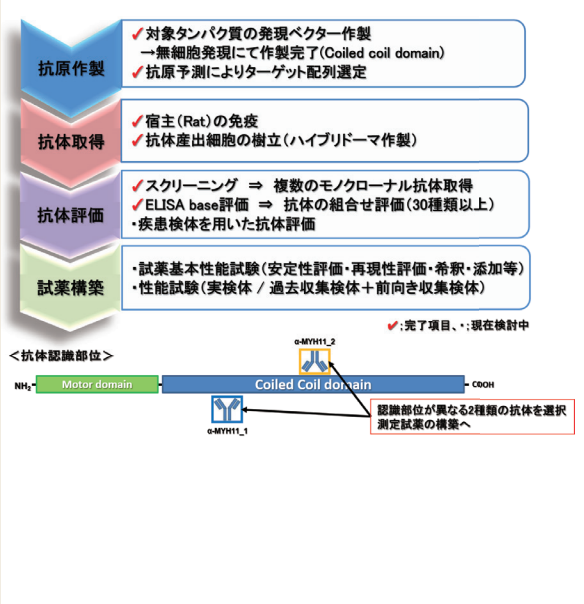
横山詩子[1]、益田宗孝[2]、田栗正隆[2]、大竹則久[3]、小堀宏樹[3]
[1] 東京医科大学、[2] 横浜市立大学、[3] 東ソー(株)

■ 発表の要旨

動脈硬化性疾患は高齢社会を迎えた我が国の国民的疾患である。とりわけ腹部大動脈瘤(AAA)は60歳以上の5%以上に発見され、進行性に拡大する疾患である。さらに、AAAの初期症状は乏しく、拡大し破裂すると致死的経過をとり得る。AAAの破壊の主座である血管平滑筋の構成分子であるミオシン重鎖11(MYH11)を同定し、AAA患者血清中の増加やAAA治療後の再増悪と関与することを以前示した。現在AAAの経過観察には侵襲的なCT 検査や被検者・検者依存性の高い腹部超音波検査に限られる。故に、MYH11に対するモノクローナル抗体を作成し、客観的で低侵襲な体外診断用医薬品を開発することを目的とする。AAA組織培養した培養上清、患者血清中にMYH11のC末端測が多く存在することを質量分析により明らかにした。また、MYH11ペプチドのヒト・ラット・マウスで共通するC末端測(coiled coil domain)を抗原としモノクローナル抗体・ポリクローナル抗体を作成した。AAA患者血清中のMYH11をこのモノクローナル抗体を使用し測定したところ、市販品のELISAより高感度に検出できることが明らかとなった。以上の結果より、本助成中の達成目標を順調に施行で来ていて、動物モデルにおけるAAA形成における組織変化とMYH11の組織・血清発現の関連性の検討を行う。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

大動脈瘤などの動脈硬化性疾患のバイオマーカーの開発と、診断試薬の発明・臨床応用を目標とする。

患者さんに届けたいこと

新規バイオマーカーを臨床で活用し大動脈瘤患者の手術の要否など治療方針の決定が非侵襲的に行えるようになる。また、大動脈解離のクリニックなどのクリニックでの診断や高次医療機関での早期治療介入につながる。

研究概要

腹部大動脈瘤(AAA)は無症状に進行し、破裂すると致死的な経過をとる疾患である。
AAA患者血清・組織を利用し、動脈中膜の成分の一つであるMYH11が大動脈瘤患者血清で上昇し、健常者との識別に有用であることを明らかにした。AAA患者の検出効率の優れたミオシン重鎖11に対するモノクローナル抗体を開発した。MYH11測定アッセイ系確立し、大動脈瘤を対象に保険収載された体外診断用医薬品の開発を行う。

洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づくリスク層別化アルゴリズムの開発

大野 聖子
国立循環器病研究センター 分子生物学部・部長

蒔田直昌[1]、草野研吾[1]、相庭武司[1]、髙橋篤[1]、西村邦宏[1]、石川泰輔[1]、服部哲久[1]、田中敏博[2]、安部治彦[3]、堀江稔[4]、奥村恭男[5]、三浦克之[4]、喜多義邦[6]、前村浩二[7]、朝野仁裕[8]、庄田守男[9]、中島忠[10]、牧山武[11]、林研至[12]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 東京医科歯科大学、[3] 産業医科大学、[4] 滋賀医科大学、[5] 日本大学、[6] 敦賀市立看護大学、[7] 長崎大学、[8] 大阪大学、[9] 東京女子医科大学、[10] 群馬大学、[11] 京都大学、[12] 金沢大学

■ 発表の要旨

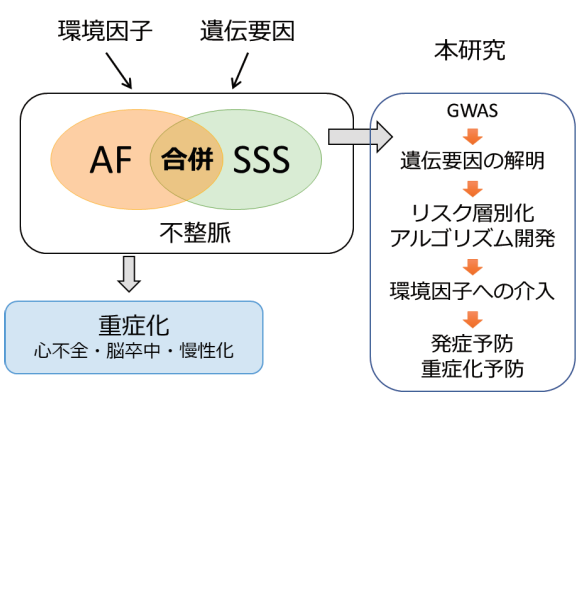
洞不全症候群（Sick Sinus Syndrome, SSS）は加齢とともに増加する徐脈性不整脈疾患である。SSSとオーバーラップすることの多い心房細動については、すでに多くのゲノムワイド関連解析（GWAS）が実施され、リスクとなる遺伝子多型（SNP）が明らかにされ、SNPによるリスク層別化が可能になっている。ところがSSSのGWAS研究は1件が報告されているだけであり、その研究で同定されたSNPは日本人には適応できない。

そこで本研究では、日本人SSS患者、3000人を目標に登録し、SNPタイピングを行う。さらに心電図情報のある一般住民コホートをコントロールとしてGWASを行う。このGWASでSSSのリスクとなるSNPを同定し、臨床情報と組み合わせたリスク層別化アルゴリズムを構築する。

今年度は全国の不整脈専門医研修施設に研究参加の依頼を行い、登録を開始している。また国循バイオバンクサンプルを中心にSNPタイピングを開始し、2019年末時点で144例のタイピングを完了している。今後登録症例数を増やし、解析を進める予定である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

SSSの遺伝的背景を明らかにし、臨床情報を合わせたリスク層別化アルゴリズムを開発する。そしてSSSに対する早期介入を可能にし、心不全や脳梗塞などの予防を可能にする。

患者さんに届けたいこと

加齢とともに増加するSSSについて、遺伝的に罹りやすいリスクを明らかにし、SSS発症後に心不全や脳梗塞になりやすいリスクを評価し、早期介入によって予後の改善を目指す。

研究概要

全国の施設から、SSS患者3000人を目標に登録し、SNPタイピングを行う。そして心電図のある一般人健常人コホートをコントロールとしてGWASを行う。GWASによってSSSのリスクとなるSNPを同定する。これらのSNPと臨床情報を組み合わせて、SSSのリスク層別化アルゴリズムを構築する。さらにSSSと関連した心不全や脳梗塞などの合併症についても評価し、早期介入による予後改善の可能性を探る。

東アジア特有の高血圧・脳梗塞リスク*RNF213* p.R4810K多型の迅速判定法の確立と判定拠点の構築

猪原 匡史
国立循環器病研究センター 脳神経内科・部長

西村邦宏[1]、古賀政利[1]、野口倫生[1]、山本由美[1]、吉本武史[1]、冨本秀和[2]、水野敏樹[3]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 三重大学、[3] 京都府立医科大学

■ 発表の要旨

我が国は欧米諸国と比べて脳梗塞の発症頻度が高いが、その遺伝的要因は長らく不明であった。しかし、日本人46,958名(脳梗塞17,752名、対照29,206名)を対象に、東アジアのもやもや病の創始者多型である*RNF213* p.R4810K多型を調べたところ、日本人の脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の強力なリスク遺伝子と判明した(*Circulation* 2019; *Stroke* 2019).*RNF213* p.R4810K多型は、一般人口において2-3%(国内300万人前後)の未発症キャリアが存在すると考えられており、その大部分が孤発性と考えられている循環器疾患の重要なリスクとなる。今回我々は、①当センターの脳梗塞患者の*RNF213* p.R4810K多型の有無と臨床症状のデータベース化、②*RNF213* p.R4810K多型迅速判定法の確立、③*RNF213* p.R4810K多型判定の国内拠点の形成を行っている。すでに、脳卒中(脳梗塞、脳出血含む)1630症例分の多型判定を終えるとともに、血液1μlもしくは他の生体試料からの多型判定の迅速化を行っている。さらに、他施設からの検体受け入れ態勢の構築を進めている。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

東アジア特有の高血圧・脳梗塞のリスクと判明した*RNF213* p.R4810K多型の脳卒中症状・予後との相関解析、さらに多型迅速判定法の確立と判定拠点の構築を行う。

患者さんに届けたいこと

RNF213 p.R4810K多型を保有していても、脳梗塞を発症する方としない方がいる。両者の差異が明らかとなれば、脳梗塞の予防法の確立につながることが期待される。

研究概要

東アジア特有の高血圧・脳梗塞リスク*RNF213* p.R4810K多型に基づく*RNF213*関連血管症の概念を確立し、頭蓋内血管狭窄症を含め、関連する循環器疾患の早期予防法の確立に繋げることを目標とする。そのため、*RNF213* p.R4810K多型の迅速判定法の確立と他施設から検体を受け入れる判定拠点の構築を行い、多型と臨床所見との関連性を明らかにする。

光干渉断層イメージングのAI解析に基づく急性心筋梗塞発症予測法の開発

上村 史朗
川崎医科大学 循環器内科学 教授

久米輝善[1]、山田亮太郎[1]、三宅淳[2]、新岡宏彦[2]、赤阪隆史[3]、久保隆史[3]、添田恒有[4]、渡邉真言[4]、坂田泰史[2]

[1] 川崎医科大学、[2] 大阪大学、[3] 和歌山県立医科大学、[4] 奈良県立医科大学

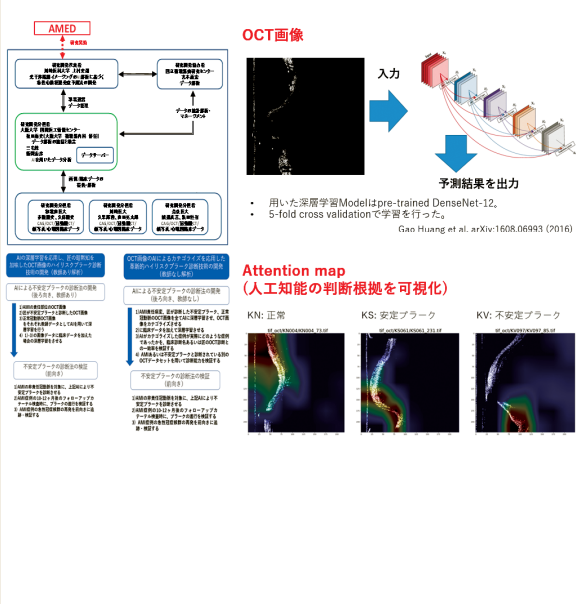
発表の要旨

急性心筋梗塞(AMI)は冠動脈プラークが急速に進展して破綻あるいはビランの形成に伴う急性閉塞性血栓が原因となって発症する。AMIの個別で効率的な予防には発病につながる不安定なプラークの事前同定が重要であり、最近病理組織に匹敵する解像度を有する血管内イメージングである光干渉断層法(OCT)の応用が注目されている。しかしOCT画像解析は、複雑な形態を示す冠動脈プラークのOCT画像を医師が判断するには熟練が必要、読影に用いる画像数が非常に多い、患者数が多いなどの要因から、診断における革新的なアプローチが望まれている。

人工知能(AI)による病理組織への形態解析アプローチは、がん領域ではすでに確立されており、がん細胞の存在のみならず、患者予後の予測、遺伝的背景の分類までに応用されつつある。本研究では、AMI発症予防の観点から、OCTによって得られる画像情報をAIに深層学習させ、発症に関連するハイリスク冠動脈プラークの診断を高精度に自動化する技術を開発すること、さらにハイリスク冠動脈プラークを有する患者の臨床的背景の解析を同時に行うことにより、AMI発症予測・予防策を確立することを目的としている。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

本研究では血管内イメージング(光干渉断層法:OCT)を用いて冠動脈プラークの微細形態を記録し、その不安定性を人工知能(AI)で解析することによって、急性心筋梗塞発症の予測法を開発することを目指す。

患者さんに届けたいこと

急性心筋梗塞は突然に発症し死亡することもある頻度の高い病気である。本研究によって心筋梗塞を発症する危険性の高い患者さんを事前に見つけることができると、効率的な予防対策を講じることができる。

研究概要

本研究では、過去に冠動脈に対してOCTによるプラーク評価が行われた症例1800例(正常冠動脈600例、安定プラーク600例、不安定プラーク600例)を対象とした。延べ90,000枚のOCT画像を使用し、全体の80%を訓練データ(教師データあり解析:5回のcross validation)としてAIに深層学習させ、残り20%をテストデータとして検証を行った。今回の予備的な解析では、テストデータに対する正答率は97.9%の精度を得ている。

腎 functional MRIとAIによる慢性腎臓病の進行リスク評価システムの構築

岡田 浩一
埼玉医科大学 医学部腎臓内科・教授

井上勉[1]、新津守[1]、小澤栄人[1]、石川雅浩[1]、柏原直樹[2]、玉田勉[2]、神田英一郎[2]、南学正臣[3]、阿部修[3]、伊藤裕[4]、陣崎雅弘[4]、山縣邦弘[5]、原田雅史[6]、長井幸二郎[6]、向山政志[7]、山下康行[7]

[1] 埼玉医科大学、[2] 川崎医科大学、[3] 東京大学、[4] 慶應義塾大学、[5] 筑波大学、[6] 徳島大学、[7] 熊本大学

■ 発表の要旨

腎臓の働きが悪くなることで、免疫力の低下や動脈硬化症が進んで、肺炎・脳卒中・心臓病が起こりやすくなる病気を慢性腎臓病という。核磁気共鳴画像（MRI）と拡張知能（AI）を利用して、慢性腎臓病の進行速度を診断できる新たな検査法を開発している。

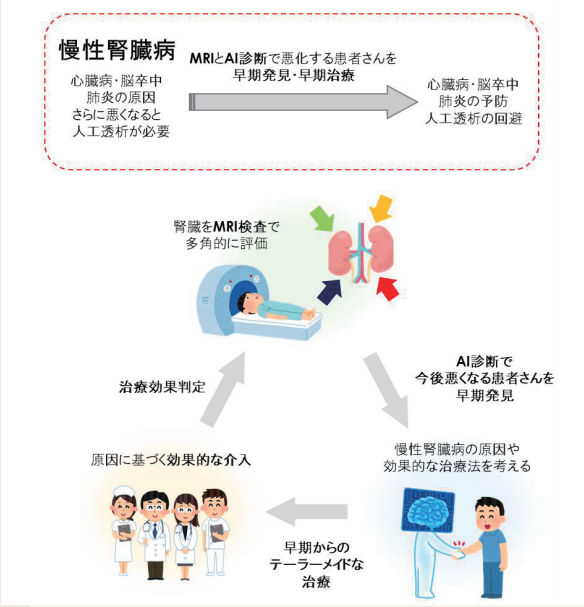
初めに、代表機関にあるMRIを利用して、AI診断プログラムの雛形を作成した。腎臓の低酸素状態を反映するBOLD（blood oxygenation level dependent）MRIのT2*値マップに特に注目している。同時に、今回新規に腎臓のBOLD MRIを撮像する病院のMR機器を調整した。3つの主要なMR機器メーカーについて各2病院、合計6病院が参加している。更に、臨床研究に必要な倫理審査を受けて、実際に撮像する準備が開始された。

研究開始に際し、まず同一ボランティアの撮像結果をメーカー間で比較した。結果、差異は小さく、多施設研究が実行可能と判断した。次に各病院で正常な対象を撮像し結果を比較しながら、現在、MR機器の最終調整をしている。現状のAI診断は「悪くなるか・ならないか」は7-8割の正解率で判定できるが、「進行の速さ」の判定には十分な精度が得られていない。

来年度は、準備が整った病院から撮像を開始し、多施設間で結果を比較する際の問題点を具体化するとともに、AI診断プログラムの精度向上を目指す。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

MRIとAIを利用して「今後の悪化が予想される」慢性腎臓病患者さんを早期に診断できる新たな検査法を開発し、日々の診療に応用して脳・心血管病や新たな人工透析患者さんの発生を予防する。更に慢性腎臓病の新しい治療法の効果的な研究開発に貢献する。

患者さんに届けたいこと

慢性腎臓病患者さんの中で、今後悪くなる可能性が高い方を早期に発見して早期に治療することで、病気の進行を抑制できるようになる。また、これまでは難しかった治療効果の判定が可能になる。

研究概要

現在は腎臓の形態（形や大きさ）を評価するために使用しているMRI（強力な磁石と弱い電波を利用して取得した体の断面像）を工夫して、腎臓の形以外の情報（酸素化、血流量、繊維化など）を得る。

腎臓MRIを全国に普及させる為に核となる病院・研究施設を設け、全国から得られたMRIと患者さん情報（年齢や性別、病気、血液・尿検査結果、これまでの経過）をセットにしてAI（拡張知能）による診断法を開発する。

生活習慣病を伴う複数疾患を有する高齢者に対する栄養療法支援アプリ作成に関する研究

鈴木 敦詞
藤田医科大学 医学部 内分泌･代謝内科学･教授

清野祐介[1]、牧野真樹[1]、清野裕[2]、北谷直美[2]、矢部大介[3]、西村佳代子[3]、山田祐一郎[4]、中山眞紀[4]、柏原直樹[5]、幣憲一郎[6]、市川和子[7]、室谷健太[8]

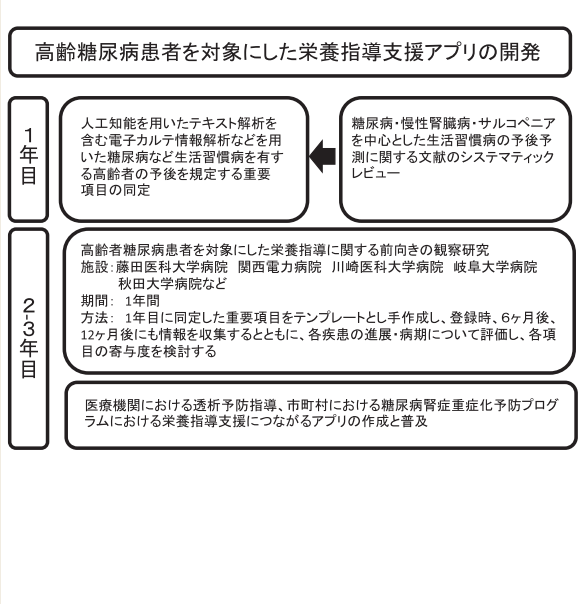
[1] 藤田医科大学、[2] 関西電力病院、[3] 岐阜大学、[4] 秋田大学、[5] 川崎医科大学、[6] 京都大学、[7] 川崎医療福祉大学、[8] 久留米大学

■ 発表の要旨

超高齢社会を迎え、糖尿病に代表される生活習慣病を伴う高齢者が複数の疾患をあわせもつことが少なくない。しかしながら、複数疾患を有する高齢者では複合的な要素が絡み合うため、個々の疾患に対するガイドラインに基づき薬物療法や栄養療法を立案することは容易ではない。個別化した栄養療法の実践には、管理栄養士の高度なスキルが必要とされるため、生活習慣病を伴い複数疾患を有する高齢者人口の増加を背景に、個別化栄養療法を全国に均てん化する方法論の創出と普及が喫緊の課題である。このような背景から研究代表者らは、高齢糖尿病患者を対象に前向きコホート研究を企画し、糖尿病に代表される生活習慣病を併せ持つ複数疾患を有する高齢者に適切な個別化栄養療法支援アプリを開発という本研究の着想にいたった。本研究は、日本栄養療法協議会と協力･連携体制のもとに実施し、特に高齢者糖尿病患者における糖尿病性腎症とサルコペニアを中心に検討を進める。本研究から得られた知見を発展させ、骨粗鬆症や心不全、肝疾患などの重症化予防も加味した支援技術に成長させ、全国に均てん化していくことが可能になると考える。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

高齢者糖尿病患者を対象にした栄養指導に関する観察研究を通して、生活習慣病を伴う複数の病気をもつ高齢者の方に対する栄養療法支援アプリの作成に活用する。

患者さんに届けたいこと

幸福な超高齢社会では、個人個人の健康状態やご病気にあわせて、食事や生活の注意点が大きく異なっている。この研究では、安全かつ効率よい食事療法を行うためのアプリの開発を目指す。

研究概要

(1年目)電子カルテに集積され人工知能により解析済みの栄養指導内容と臨床データの解析、ならびに文献のシステマティック･レビューを行い、疾患ごとの栄養指導の重要項目を抽出する。
(2～3年目)1年目に同定した項目をテンプレートとして実装し、高齢者を対象にした栄養指導に関する前向き1年間の観察研究を実施する。その後、複数の疾患が併存した状態での栄養療法に関するアドバイスが出力可能なアプリを作出する。

壮年期就労者を対象とした生活習慣病予防のための動機付け支援の技術開発に関する研究

津下 一代
愛知県健康づくり振興事業団 あいち健康の森健康科学総合センター・センター長

川村孝[1]、岡村智教[2]、桝田出[3]、加藤公則[4]、武藤繁貴[5]、森口次郎[6]、坂根直樹[7]、尾上剛史[8]、中田由夫[9]、林芙美[10]、丸谷美紀[11]

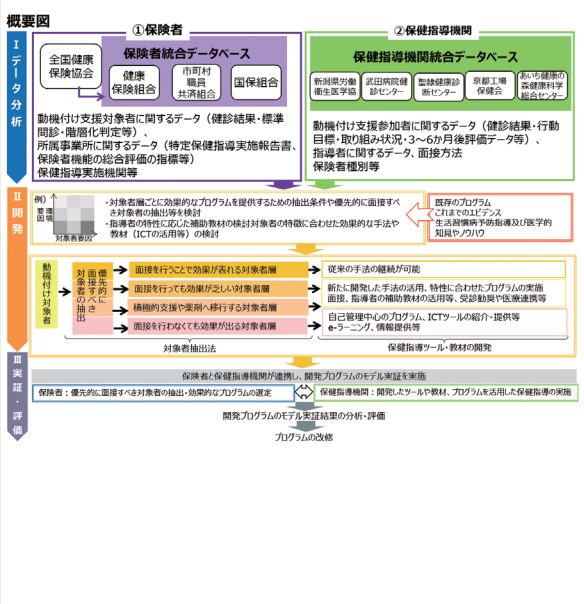
[1] 京都大学、[2] 慶應義塾大学、[3] 武田病院健診センター、[4] 新潟大学、[5] 聖隷健康診断センター、[6] 京都工場保健会、[7] 京都医療センター、[8] 名古屋大学、[9] 筑波大学、[10] 女子栄養大学、[11] 国立保健医療科学院

■ 発表の要旨

目的:動機付け支援とは、特定健診においてメタボリックシンドローム予備群に該当した者に対して行う原則1回の面接による支援で、2015年度時点で年間約47万件実施されている。対象者の抽出法や支援内容についてさらなる改善方法を検討することを目的とする。
方法:複数の保険者、保健指導機関から動機付け支援に関する既存データを取得し、①保険者統合データベースと②保健指導機関統合データベースを構築、分析を行う。①では所属事業所・保険者・保健指導実施機関に関するデータおよび対象者個人に関するデータと1年後の減量効果・階層化判定改善効果との関連を分析する。また、②では対象者個人に関するデータおよび保健指導の詳細な情報と3-6か月後評価時点での行動変容、体重減量等について分析する。既存のプログラムや医学的知見等のエビデンスを整理し、分析データとあわせて検討を行う。
結果:①では2017年度特定健診を受診した壮年期就労者のうち動機付け支援該当者約4万件、動機付け支援参加者約1万件を登録した。②では、5保健指導機関から2017年度又は2018年度に動機付け支援を受けた壮年期就労者約1万件のデータを取得した。そのうち1機関のデータを利用し分析した結果、複数年保健指導の有無や行動変容ステージが体重減少量へ影響することが示唆された。
考察:今後、動機付け支援の統合データベースを分析し、面接を優先すべき対象者の抽出法、ICTの活用等の面接を補完する要素を検討していく予定である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 面接を優先的に行う必要がある対象者抽出方法と保健指導補助ICTツール開発
- 「標準的な健診・保健指導プログラム」改訂への提案

患者さんに届けたいこと

保健指導の質の向上に貢献し、メタボリックシンドローム予備群該当者それぞれに合った方法で指導が行えるよう提案したい。

研究概要

壮年期就労者を対象とした動機付け支援の既存データベースを分析し、面接を優先すべき対象者の抽出法、面接を補完する要素を分析する。この知見等を活用し保健指導支援ツール・教材を開発する。その後、モデル的に動機付け支援を実施し減量効果や行動変容等を既存介入と比較した結果に基づき開発したプログラムを改修する。

慢性ストレスによる心不全の分子病態解明に関する研究

村上 正晃
北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学・教授

田井中一貴[1]

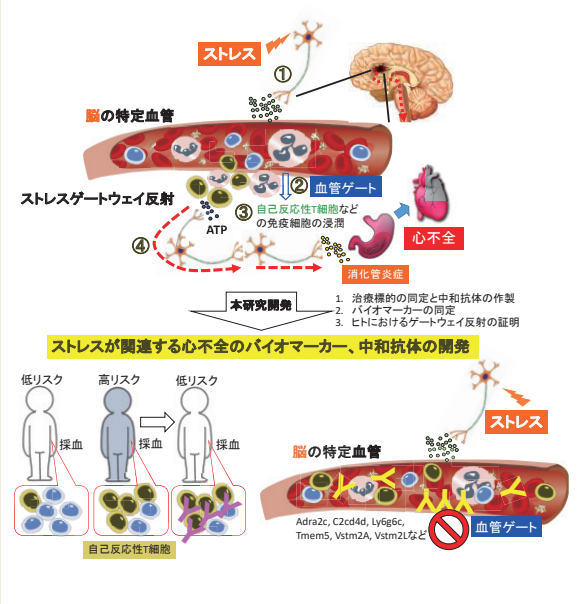
[1] 新潟大学

■ 発表の要旨

ストレスは心臓疾患の危険因子であり、特に抑うつ状態は心不全との関連が非常に深く、心不全患者の20−40%に抑うつ状態が認められる。しかし、ストレスと突然死を含む心不全の詳細な因果関係は分かっていない。今回の提案は、我々が発見した「ストレスゲートウェイ反射」に基づいたものである。ストレスゲートウェイ反射では、“慢性的なストレス”と“自己反応性T細胞依存性の局所免疫応答”の2つの要素にて誘導される脳内特定血管周囲の微小炎症を起点に生じる新規の神経回路の活性化が、突然死を誘導する心不全をマウスに引き起こす。この研究結果は、少なくともマウスにおいて、慢性ストレスが自己反応性T細胞存在下において心不全を誘発する原因となることを示している。ヒトでは、同様のストレスに対して体調を崩すヒトもいれば全く正常なヒトもいる。このようなストレスに対する感受性の個人差は、普通の状態でも一定数存在する自己反応性T細胞の数などに依存する可能性がある。血中でこのようなT細胞を検出できるマーカーを同定すれば、その分子を標的にすることによってストレスゲートウェイ反射を介する突然死を阻害できる。さらにこのマーカーは、ストレスによる心不全リスクを予測するバイオマーカーにもなる。本研究では、ストレスゲートウェイ反射を基盤として、ストレスによる心不全のリスク増大や重症化を予測するバイオマーカーや新規創薬標的を見出すことを目的としている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

ストレスによる心不全のリスクを超早期に検出するバイオマーカーの同定およびそれを治療するための薬剤(中和抗体)の開発。

患者さんに届けたいこと

現在6つの候補分子があり、マウスを用いた実験でこれらの阻害がストレス依存性の心不全を抑制することが分かっている。本研究により、超ストレス社会の現代において心不全を未然に防ぐことが将来的に可能となる。

研究概要

本提案では、ストレスゲートウェイ反射という研究代表者独自のコンセプトに基づいて研究開発を実施し、慢性ストレス依存性の心不全の新規バイオマーカーおよび治療標的を見出すとともに、その治療標的に対する薬剤(中和抗体)を作製する。これらの研究開発は、ストレスによる心不全リスクを超早期に検出し、治療介入する新たな方法の開発に繋がる。

脳卒中における循環器病感受性遺伝子の役割解明とゲノム医療の探索

猪原 匡史
国立循環器病研究センター 脳神経内科・部長

斯波真理子[1]、西村邦宏[1]、小泉昭夫[2]、原田浩二[2]、服部頼都[1]、堀美香[1]、山本由美[1]

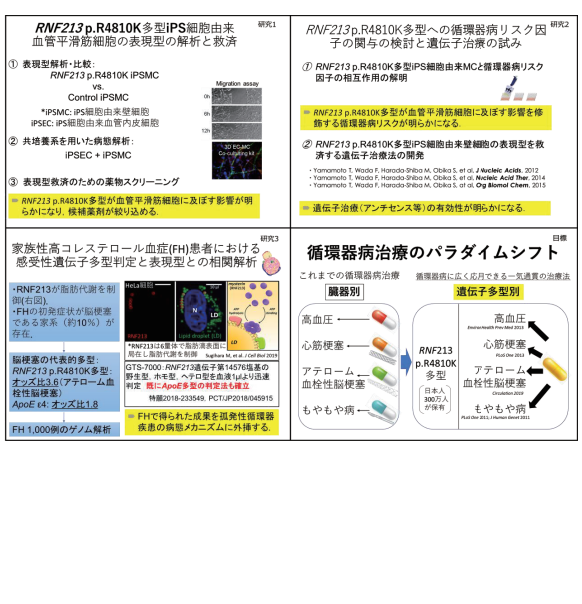
[1] 国立循環器病研究センター、[2] 京都大学

■ 発表の要旨

*RNF*213 p.R4810K多型は、一般人口において2-3%(国内300万人前後)の未発症キャリアが存在し、アテローム血栓性脳梗塞の強いリスクとなることを明らかにした(*Circulation* 2019; *Stroke* 2019)。さらに、最近の研究で、高血圧、心筋梗塞、肺高血圧症など循環器疾患の重要なリスクとなることも明らかとなっている。そこで今回我々は、特異的に血管壁細胞に分化させる独自の手法を用い、疾患特異的(*RNF213* p.R4810K多型)iPS細胞を血管壁細胞に分化させ、その表現型解析に着手した。表現型を明らかにした後には、表現型を救済するため、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたエクソンスキッピングの確立を目指す。さらに、GTS-7000(島津製作所)を用いて迅速に*ApoE*多型、*RNF213* R.4810K多型の判定を行える仕組みを構築した。家族性高コレステロール血症(FH)患者における感受性遺伝子(*ApoE*,*RNF213*)多型判定と表現型との相関解析を行うべく、当センター通院中のFH患者(約1,000名)のDNA試料の集積を行っている。そのほとんどが孤発性と考えられていた脳梗塞を含む循環器病を遺伝学的な観点から定義しなおすことで、臓器を超えた分子標的予防法(先制医療)を提案したい。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

日本人における循環器病、特に脳梗塞の病態メカニズムを遺伝学的観点から明らかにし、特異性の高いゲノム医療−分子標的予防法−を提案することを目指す。

患者さんに届けたいこと

生まれつき*RNF213* p.R4810K多型を保有していても、脳梗塞など循環器病のリスクが高い方に対して、その病気の発症前に導入できる遺伝子治療を確立したい。

研究概要

脳梗塞の疾患特異的(*RNF213* p.R4810K多型)iPS細胞を用い、申請者らが独自に確立した血管壁細胞分化技術を用いて、得られた細胞の表現型を探索する。続いて、ゲノム編集技術、あるいはエクソンスキッピングにより表現型の救済を試みる。さらに、家族性高コレステロール血症1,000名分のゲノムDNAを用い、循環器病への効果量が極めて大きい*ApoE*多型、*RNF213*多型を調査することで、遺伝子間相互作用が循環器病の表現型に果たす役割について検討する。

Activin B作用増強による画期的抗糖尿病療法の開発

植木 浩二郎
国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター・センター長

粟澤元晴[1]、小林直樹[1]、生島芳子[1]、添田光太郎[1]

[1] 国立国際医療研究センター

■ 発表の要旨

我々は、日本人糖尿病の特徴である軽度肥満の状態から糖代謝に影響を与える可能性のある因子を探索し、脂肪細胞から分泌されその発現がBMI やインスリン抵抗性と強い相関を持つFSTL3 を同定した。FSTL3 はTGFβ superfamily の阻害分子であることが知られる分子であるが、これが絶食時の肝臓で誘導されるActivin B を阻害することで、糖代謝が増悪することを見いだした。さらに、Activin B は、FGF21の産生亢進を介したインスリン感受性増強作用、HNF4αの抑制を介した糖新生抑制、グルコース依存性インスリン分泌の亢進、等の機序で血糖低下作用を持つことを見いだした。実際に、肥満糖尿病モデルマウスにActivin B を発現させると著しく高血糖が改善され、また1 型糖尿病モデルマウスでもインスリン分泌は改善しないものの、著明な血糖値の改善が認められた。また、肥満糖尿病モデルマウスにFSTL3 の中和抗体を投与しても、耐糖能・インスリン感受性の改善が認められた。以上から糖尿病や肥満ではFSTL3 の発現亢進により Activin B の作用が弱まることで糖代謝が障害されていると考えられる。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

Activin B の作用増強を図ることで、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下という複数の糖尿病の病態を一挙に改善し、1型糖尿病にも2型糖尿病にも有効な画期的抗糖尿病治療法を開発する。

患者さんに届けたいこと

糖尿病治療では、患者さんは食事や運動など様々な制約を受けている。我々は1つの薬剤で糖尿病の多彩な病態を改善できる治療法を提供し、糖尿病治療を現在の高血圧治療と同程度の負担に軽減したいと考えている。

研究概要

Activin B の作用増強を治療に応用する戦略として、安全性・有効性の両面からActivin B の一過性の発現増強を一つの柱とする。また、2 つめの戦略としてFSTL3 の作用低下を基軸とする。Activin Bの発現を一過的に増強させるような化合物をスクリーニングから取得する。一方で、FSTL3によるActivin B阻害作用を中和するような中和抗体あるいは機能阻害分子の設計を行う。

心不全患者に対して客観的心不全予後予測情報がアドバンスケアプラニングに関する導入時期・患者QOLに及ぼす影響についての探索的試験

泉 知里
国立循環器病研究センター 心臓血管内科・部長

髙濱博幸[1]、庵地雄太[1]、疇地道代[1]、髙田弥寿子[1]、西村邦宏[1]、安田聡[1]、赤尾昌治[2]、濱谷康弘[2]、坂田泰史[3]、大手信之[4]、弓野大[5]、森脇健介[6]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 京都医療センター、[3] 大阪大学、[4] 名古屋市立大学、[5] 医療法人社団ゆみの、[6] 立命館大学

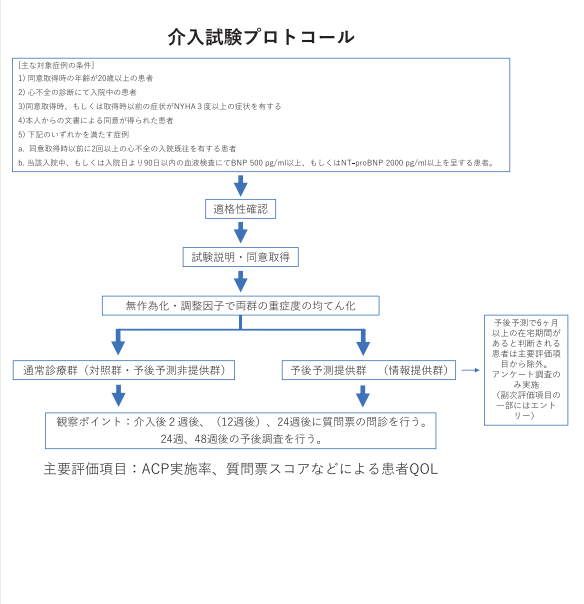
■ 発表の要旨

人生の最終段階において患者が受ける医療・診療内容を事前に決定する目的で、患者・家族・医療従事者を含めたアドバンスケアプランニング「事前医療・ケア計画(Advance Care Planning;ACP)」の導入が始まっている。しかし、最もACPの導入が必要だと思われる、重症心不全患者でのACP導入は進んでいない。心不全患者では、治療により身体機能や症状がある程度改善するため、予後(悪化の予測)推定が難しいことが主たる原因とされる。患者・家族にとって有意義な時間を過ごすための選択肢が非常に限定される末期の状況で、ACPを行っているのが現状である。今回の申請研究は、心不全再入院の予後推定を正確に行うことにより、従来よりも早期に、かつQOLが担保された状況(自宅での生活が可能な状況)でのACP導入を行うことについての探索的な検討である。

当センターより報告された心不全再入院予後予測方法を用いて、次回の再入院までの期間が6ヶ月以内と予測された患者については、主治医にACP実施を促し積極的なACPを推奨する。予後情報提供群は無作為的に選択され、主治医によるACP実施率と患者QOLについて、通常診療群との比較検討を行う。研究の倫理性も含めた院内検討会を現在までに計5回、他施設も含めた院外検討会を実施し、プロトコール検討を行っており、来年度の試験開始に向けて準備を進めている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

本試験により、心不全の予後予測情報が心不全診療に与える影響が明らかとなる。特に予後情報の提供により、ACPの導入、開始が速やかに行われ、患者さんのQOLを重視した診療が充実化することが期待される。

患者さんに届けたいこと

心不全は進行性の病気です。この研究では心不全予後予測プログラムを用いることで、進行した病状の患者さんの診療内容や、ご家族との時間の過ごし方などの生活の質を改善させることができるか、について検討を行う研究です。

研究概要

目的:本課題では、(1)既存の方法・あるいは現在進行中の新規方法を活用して、精度の高い心不全予後予測を実施する。(2)客観的な心不全予後予測情報を主治医団へ提供することにより、通常診療群と比較してACP実施率や患者QOLが向上するかついて検討を行う。

方法:(1)既存の心不全予後予測方法・あるいは現在進行中の新規方法について自施設、並びに他施設の既存データを用いて最適化を行い、心不全予後予測プログラムを確定する。(2)通常診療群と心不全予後予測情報提供群の2群間における、ACP実施率や質問紙表、患者QOL、長期予後などについて比較検討を行う。

期待される成果:本課題の検討により、心不全終末期医療におけるACPの実態が判明するだけではなく、心不全予後予測プログラムの実用化、客観的な情報に基づくACP導入の有用性、患者のQOLへの影響などが明かとなる。

初年度はプロトコール検討期間に重点を置いており、研究の倫理性も含めた院内検討会を現在までに計5回、他施設も含めた院外検討会を1回実施し、プロトコール検討を行っており、下記のプロトコール策定、来年度の試験開始に向けて準備を進めている。

脳卒中のQOLと医療経済評価法の開発に関する研究

飯原 弘二
九州大学 大学院医学研究院脳神経外科・教授

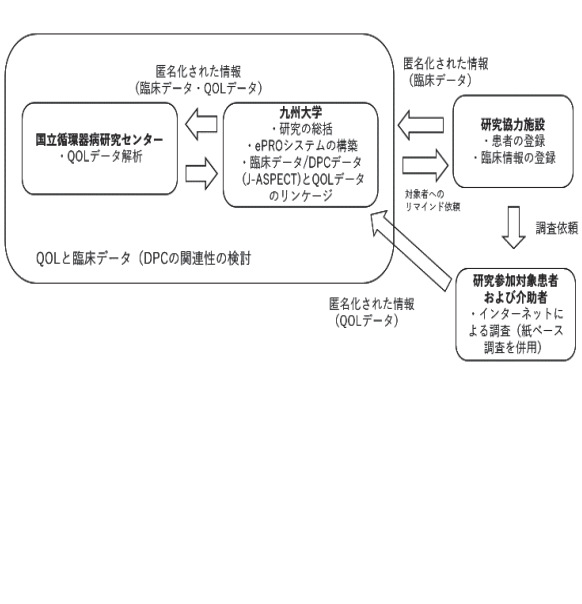
西村邦宏[1]、竹上未紗[1]、小野塚大介[1]、船越公太[2]、鴨打正浩[2]、福田治久[2]
[1] 国立循環器病研究センター、[2] 九州大学

発表の要旨

近年、医療技術の評価として生存期間だけでなく、患者の視点に立った長期的なQuality of Life(QOL:生活の質)評価の重要性が認識されてきた。しかし、本邦では脳卒中を含めた循環器病を対象としたQOL情報の系統的な収集方法は未だ確立されていない。脳卒中の診療の質を評価するために、DPC情報を活用した大規模データベースが構築されているが(J-ASPECT研究:研究代表者　飯原弘二)、患者の主観的なアウトカムであるQOLの情報は収集されておらず、長期的な予後の評価は含まれていない。また、従来のデータベースの多くが退院まで、あるいは退院1カ月までの情報であるため、国際標準である長期的な患者の状況を把握することができない。本研究の目的は、診療の実態や質を評価ための大規模データベースにQOLの情報を付与し、(1)脳卒中患者およびその介助者がQOLに関して直接回答するための調査システムの構築。(2) 脳卒中患者のQOLに影響を与える要因の検討。(3) QOLデータを用いた脳卒中患者の効用値の推定手法の確立である。本研究により医療の効果を、より明確に可視化することができる。

研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

(1) 脳卒中患者およびその介助者がQOLに関して直接回答するための調査システムの構築。
(2) 脳卒中患者のQOLに影響を与える要因の検討。
(3) QOLデータを用いた脳卒中患者の効用値データベースの構築。

患者さんに届けたいこと

医療の評価指標として、医師が評価するだけではなく、患者の視点に立った評価が重要である。本研究により、患者の視点から評価した指標を用いることが可能となり、診療の効果をより明瞭化することができる。

研究概要

本研究は虚血性脳卒中ならびにくも膜下出血患者、およびその介助者を研究の対象とし、退院時、3か月後、6か月後にWeb調査システムを用いてQOL評価(EuroQol 5 Dimension:EQ-5D、Short Form 6 Dimension:SF-6D)を行う。それらの情報をJ-ASPECT研究のデータベースに付与する。得られたデータを用いて、脳卒中患者のQOL評価および効用値の推定を行う。

心血管疾患に対する、乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いた運動強度の自己管理システムの開発

勝俣 良紀
慶應義塾大学 慶應義塾大学医学部 特任助教

名倉武雄[1]

[1] 慶應義塾大学

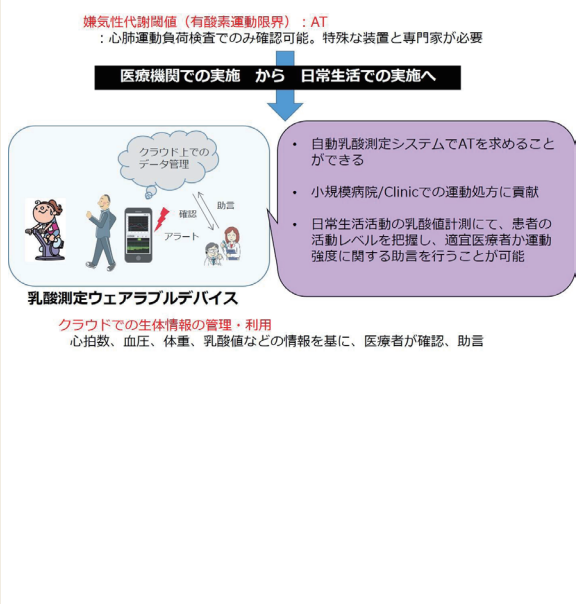
■ 発表の要旨

心血管疾患に対する運動療法の有効性は広く認められているところである。現在は、心肺運動負荷検査などの専門機器を用いて、運動に関する指導を行っているが、実際の日常生活の中で、適切な運動の強さが守られている例は希で、効率が低いだけでなく過剰な負荷によって心血管イベント(心不全の入院など)を誘発する危険がある。また、医療者が、患者の活動レベルを患者の状態に合わせて、客観的に把握することは困難であった。この点が、臨床におけるジレンマであり、毎日の体調に合わせて、適切な運動の強さをリアルタイムに提供し、それを医療者と共有し、フィードバックするプログラムの開発は喫緊の課題である。

我々は運動中の乳酸値を非観血的かつリアルタイムに測定するウェアラブルデバイスの開発に着手している。乳酸は通常体内エネルギー代謝が好気性代謝から嫌気性代謝に切り替わり解糖系にて糖からエネルギーを取り出す際に産生される物質で、直接的に嫌気性代謝閾値を示す。これまで乳酸値は血液サンプルを用いた測定が唯一の測定方法であったが、今回開発するデバイス(乳酸測定ウェアラブルデバイス)を用いることで汗中の乳酸値を非侵襲的かつリアルタイムに測定し、可視化する(ウェアラブル端末画面等)ことが可能となった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

汗中乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いて、運動中の乳酸値を連続的にモニタリングすることで、心血管疾患患者における運動療法中に有酸素運動の運動強度を提供できるプログラムを開発することを目的としている。

患者さんに届けたいこと

心血管疾患患者は、日々の体調に合わせて、適切な運動の強さで運動を行うことが重要である。運動による身体の負荷(疲労度)をモニターする機器を開発し、安全で効果的な運動が行えるよう支援したいと考えている。

研究概要

本研究におけるプログラム開発は、心血管疾患患者のみならず、健常者にも応用可能であり、多くの国民の毎日の体調に合わせて、リアルタイムに適切な運動強度(有酸素運動)を提供することが可能となる。乳酸値を連続的かつリアルタイムにモニタリングする乳酸測定ウェアラブルデバイスの臨床応用可能な精度と汎用性の獲得にむけた開発を進めています。さらに、開発したデバイスの有用性を臨床的に証明するために、健常ボランティアおよび心血管疾患患者を対象に横断的な臨床研究をすすめ、実用化を図る。

医師主導型臨床研究による心腎連関からみた心不全の新しい治療薬の開発

北風 政史
国立循環器病研究センター 臨床研究推進センター 臨床研究開発部 部長

伊藤慎[1]、瀬口理[1]、高島成二[2]、山崎悟[1]、今津美樹[1]、福田弘毅[1]、吉原史樹[1]、濱崎俊光[1]、神﨑秀明[1]、泉知里[1]

[1] 国立循環器病研究センター、[2] 大阪大学

■ 発表の要旨

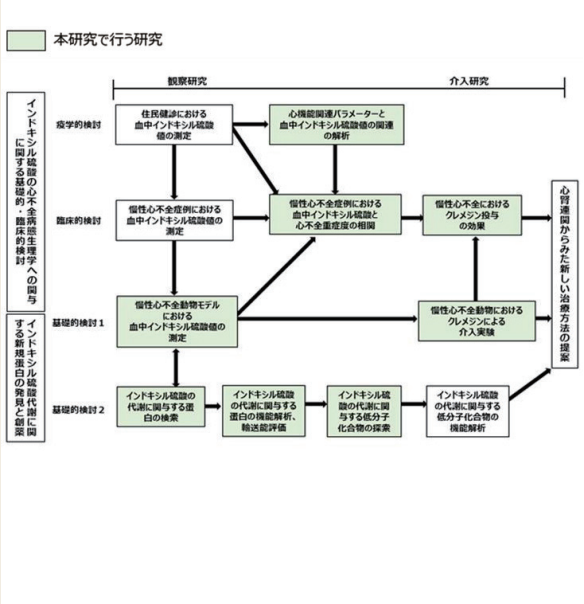
心血管疾患は、日本人の死亡原因の第2位を占め、5年生存率が50-60%と予後不良の疾患である。その終末像である慢性心不全は、他臓器との連関により相互悪化をもたらすことが近年注目されているが、これらのメカニズムは未だ不明な点が多い。尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸は近年腎疾患だけでなく、心血管イベントとの関連も注目されており、心臓-腎臓連関をもたらす原因物質の一つである可能性が考えられている。我々はこれまでに、大規模臨床研究から、インドキシル硫酸が心不全時に上昇すること、心機能に影響を及ぼす事、インドキシル硫酸前駆体の吸着薬投与群で、こられが改善することを見出してきた。

今回、インドキシル硫酸が心不全治療のターゲットとなるかについて基礎研究と臨床研究を同時並行して行うことにより、心腎連関改善による新しい心不全治療戦略のパラダイムシフトをはかることを目的とし本研究を行った。

基礎研究では、C57BL/6Jマウスに、インドキシル硫酸を直接投与し、投与群で心臓の収縮能が低下することを見出した。また、心不全モデルラットにインドキシル硫酸前駆物質の吸着炭を投与し、心機能の改善効果を認めた。臨床研究では、慢性腎不全を伴う心不全患者を対象とし、吸着炭投与群で非投与群に比べ、心機能が改善するか否かを評価するための医師主導型の多施設共同研究が進行中である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

尿毒症毒素であるインドキシル硫酸を心腎連関の観点から心不全研究のターゲットとし、心不全の新規病態生理の解明および革新的治療法の提案を目指す。

患者さんに届けたいこと

本研究は、インドキシル硫酸の心毒性をターゲットとして新たな革新的心不全治療の提案を目指す。心不全の新たな治療法の開拓は、医療コストの軽減につながるとともに、民間企業への間接的な波及効果も期待できる。

研究概要

対象疾患名:腎不全を伴う心不全

本研究では、インドキシル硫酸が心不全治療のターゲットとなるかについて基礎研究と臨床研究を同時並行して行う。

基礎研究では、動物モデルを用いてインドキシル硫酸の心毒性の評価、球形吸着炭の心保護効果の評価を行う。

臨床研究では、多施設コホート研究として、進行性慢性腎不全を伴う心不全患者を対象に球形吸着炭を投与し、心機能・心血管イベント・予後への影響を評価する。

国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いたスコア法によるIgA腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み

鈴木 祐介
順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科学 教授

鈴木仁[1]、藤元昭一[2]、古波蔵健太郎[3]、松崎慶一[4]、寒水孝司[5]

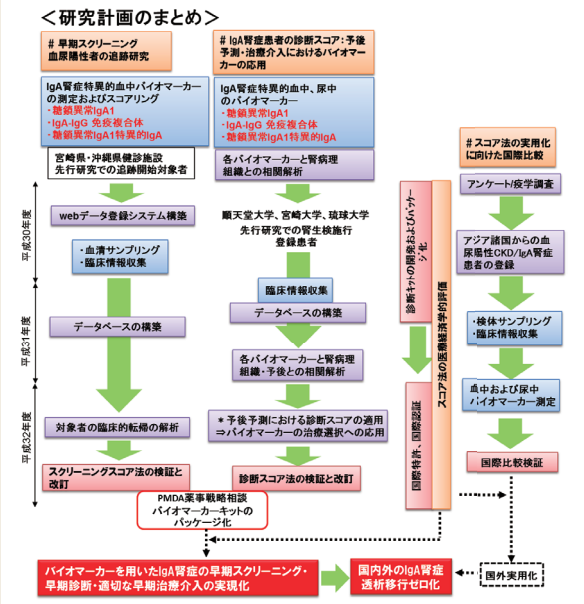
[1] 順天堂大学、[2] 宮崎大学、[3] 琉球大学、[4] 京都大学、[5] 東京理科大学

■ 発表の要旨

IgA腎症は、未治療の場合4割が末期腎不全に移行する予後不良の疾患で、本邦では指定難病に指定されているが、現在、複数の新薬の臨床試験も始まり、低侵襲で効果的な治療法が具体化しているため、早期発見・診断による早期治療介入の確実な道筋さえできれば、IgA腎症の透析導入ゼロ化は可能である。本研究では、本疾患の病因に深く関わる糖鎖異常IgAやその関連免疫複合体などのバイオマーカーの値などを用いたスクリーニングスコア法を用いて早期診断への応用を検討している。先行研究での尿潜血陽性者（宮崎コホート1621名と沖縄コホート964名）の長期フォローアップにより、尿所見異常の経時的推移と臨床転帰の詳細な解析から、スクリーニングスコア法の精度を向上させ、診断的ポジショニングの確立をすすめている。同時に、尿中糖鎖異常IgA1および血中免疫複合体の測定キットの開発をすすめ、血中糖鎖異常IgA1測定キットとあわせてパッケージ化すること、さらには、アジアを中心とした国際比較解析ならびに費用対効果分析を行い、アジア諸国や腎生検が容易ではない途上国など海外での実用化を視野に入れた基礎研究を行っている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- IgA腎症疾患特異的バイオマーカー測定キットの開発
- IgA腎症を非侵襲的に早期発見・診断できるスクリーニング法の確立
- 既存の検尿システムに、本スクリーニングスコア法を組み合わせる費用対効果分析

患者さんに届けたいこと

IgA腎症のスクリーニングスコア法により、難病であるIgA腎症の早期発見・診断がなされ、早期治療介入の道筋をたてることで、透析導入ゼロ化を実現する。

研究概要

本研究は、先行研究で登録された血尿陽性者を対象に、尿所見異常の経時的推移と臨床転帰を詳細に解析することで、IgA腎症の早期発見・診断に向けスクリーニング法の精度を向上させることを目的としている。さらに、バイオマーカーの測定系を開発し、アジアを中心とした国際比較解析ならびに費用対効果分析を行い、アジア諸国や腎生検が容易ではない途上国など海外での実用化を視野に入れた基礎研究を行っている。

マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究

西 慎一
神戸大学 大学院医学研究科腎臓内科学部門・教授

後藤俊介[1]、八木澤隆[2]、三重野牧子[2]、湯沢賢治[3]、谷澤雅彦[4]、市川大介[4]、横山仁[5]、古市賢吾[5]、酒井謙[6]、祖父江理[7]、佐々木ひと美[8]、芦刈淳太郎[9]、能勢和宏[10]、田倉智之[11]、市丸直嗣[12]

[1] 神戸大学、[2] 自治医科大学、[3] 水戸医療センター、[4] 聖マリアンナ医科大学、[5] 金沢医科大学、[6] 東邦大学、[7] 香川大学、[8] 藤田医科大学、[9] 日本臓器移植ネットワーク、[10] 近畿大学、[11] 東京大学、[12] 大阪大学

■ 発表の要旨

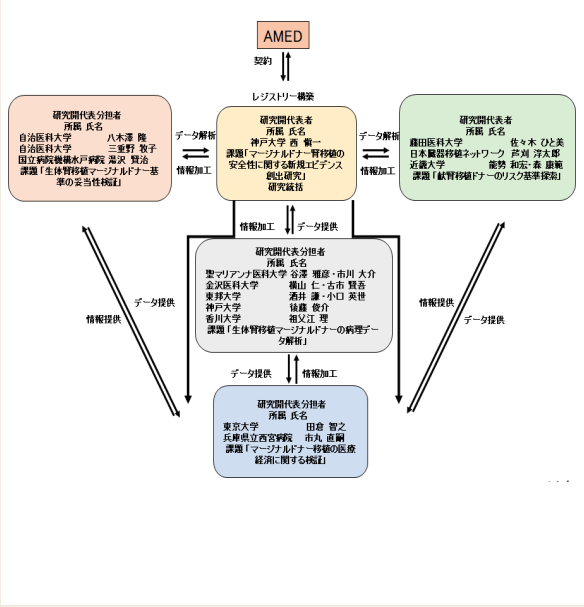
目的: ドナー腎機能 (GFRml/min/1.73㎡)は複数の方法で確認し、GFR70-80をマージナルドナー、GFR80以上を標準ドナーとしている。検診でも利用されるeGFRが低値でも、他の評価法でGFR　80 (70)以上であれば移植を実施している。eGFR低値ドナーからの腎移植後のレシピエントとドナーの経過を検討した。

結果: ① 生体腎移植症例約14,000例を、eGFRにて標準腎機能ドナーと腎機能低下ドナーに分け約8年間追跡調査したが、レシピエント生存率・生着率に差はなく、高血圧、糖尿病既往歴も、生着率に影響しなかった。② 献腎移植症例研究では、移植時のドナー因子11項目がリスク因子と判明。特に、ドナー年齢、阻血時間、HLAミスマッチ数などがレシピエント生着率に対するリスク因子と判明した。③ 生体腎移植ドナー組織解析研究では、対象症例約200例において荒廃糸球体比率がeGFRと関連があった。糖尿病ドナーは組織障害が進行しているが、ドナーの移植後eGFRと関連するのはドナー高血圧であった。④ 医療経済評価では、短期的には生体腎移植より献腎移植の医療費が安く、透析症例の医療費は腎移植症例より安かった。長期的にはこれが逆転する傾向が予測された。

結論: eGFRが低値でも、他のGFR評価法で腎機能がGFR80(70)以上であれば、レシピエントの移植後の安全性は保たれていると判断された。ただし、高血圧ドナーの移植後腎機能管理は慎重に実施する必要がある。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

移植ドナー不足から、高齢ドナーが増加している。腎機能の低下しているマージナルドナーからの腎移植に関しレシピエント(受腎者)とドナー(腎臓提供者)の術後状況を分析し、安全な腎移植条件を見つける。

患者さんに届けたいこと

高齢ドナーが、腎機能低下、生活習慣病の合併があっても腎移植を強く希望される場合がある。移植提供意思をどこまで尊重してよいか、本研究の結果を基に安全性の高い腎移植ドナー条件を提示したい。

研究概要

4つの研究グループ(G)。①生体腎移植(家族からの移植)解析G: 標準ドナー(腎機能指標 eGFR　80 ml/min以上)と腎機能低下群に分け、レシピエント腎生着率を比較。②献腎移植(亡くなった方からの移植)解析G: 移植時ドナー背景因子(年齢、手術時間、高血圧、糖尿病)とレシピエント腎生着率を比較。③生体腎移植ドナー組織解析G: 標準ドナーとマージナルドナーの移植時腎組織比較。ドナーの移植後腎機能との関連性も検討。④医療経済解析G: 標準ドナーとマージナルドナーの医療経済面の比較。以上、4つの研究を推進している。

メガリンをターゲットにした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究

斎藤 亮彦
新潟大学 大学院医歯学総合研究科・特任教授

細島康宏[1]、忰田亮平[1]、蒲澤秀門[1]、後藤佐和子[1]、渡部聡[1]、田中崇裕[1]、時田大輔[1]、西野良[1]

[1] 新潟大学

■ 発表の要旨

糖尿病性腎臓病をはじめとする慢性腎臓病(CKD)と、薬剤性腎症などによる急性腎障害(AKI)に対する対策は、透析療法導入予防・生命予後改善にとって重要な課題である。メガリンは腎近位尿細管に発現し、様々なタンパク質や薬剤の代謝に関わる受容体である。

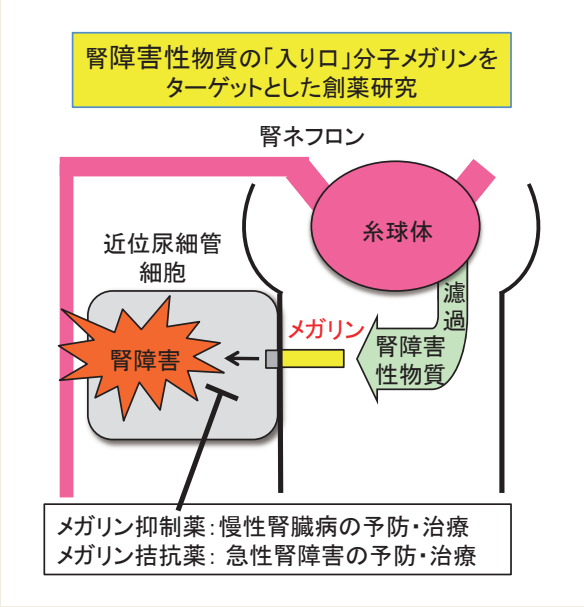
私たちはメガリンが腎毒性タンパク質などを取り込むことを起点としてCKDが進展する機序を突き止め、「メガリン抑制薬」がCKDの予防・治療に役立つ可能性を明らかにした。現在、そのような薬剤の探索とそれらによるメガリン抑制機序について解析を進めている。

また、腎毒性の抗菌薬(アミノ配糖体、バンコマイシン、コリスチン)や抗がん剤(シスプラチン)などがメガリンを介して腎に取り込まれてAKIを引き起こすこと、さらにシラスタチンという、既に臨床医薬品に配合されている薬剤が「メガリン拮抗薬」としてそれらの薬剤の腎取り込みを阻害し、AKIの発症を抑制することを明らかにした。

このように、メガリンが腎障害性物質の「入り口」を司る分子としてCKD・AKIの発症・進展に関わるという知見に基づいて、「メガリン抑制薬」や「メガリン拮抗薬」をそれらの予防や治療に役立てるためのトランスレーショナルリサーチを進めたい。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 「メガリン抑制薬」の探索とその機序解明
- 「メガリン拮抗薬」の臨床開発(医師主導治験への展開)

患者さんに届けたいこと

- 慢性腎臓病の進展予防と、それによる透析療法導入阻止
- 抗菌薬・抗がん剤などによる急性腎障害の予防と、それによる多剤耐性菌感染症・抗がん治療などの適切な遂行

研究概要

「メガリン抑制薬」については、既に報告されているバルドキソロンメチルについて、そのメガリン抑制機序の解析を進めている。ちなみにバルドキソロンメチルは糖尿病性腎臓病患者の腎機能改善効果について第III相試験が進められている。さらに、その他の「メガリン抑制薬」候補についても検討を行っている。「メガリン拮抗薬」のシラスタチンについては、臨床応用を目指して独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の事前面談を受けた。

臍帯血移植後の造血・免疫再構築を促進する新規治療法の開発研究

高橋 聡
東京大学 医科学研究所分子療法分野・准教授

長村文孝[1]、寺倉精太郎[2]、
[1] 東京大学、[2] 名古屋大学

■ 発表の要旨

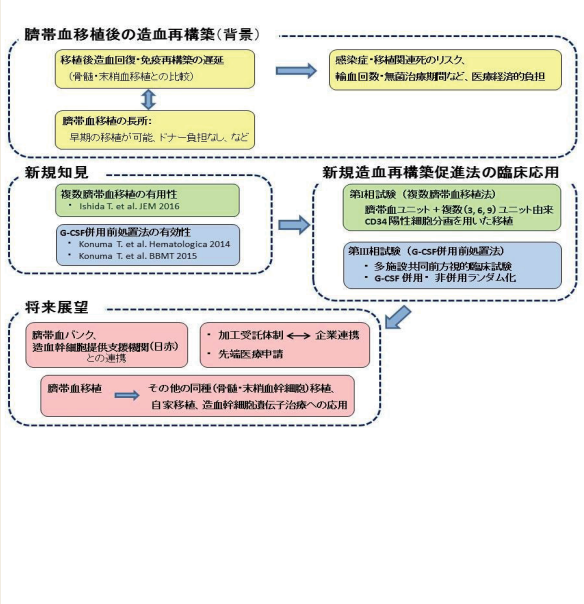
臍帯血移植の成績向上のための最重要課題である移植後造血回復の促進のために、本研究課題ではこれまで我々が基礎的研究からおこなってきた2つの方法、すなわち毒性を強めることなく移植細胞がより効果的に生着が得られるようにG-CSFを前処置に併用する方法（G-CSF併用前処置）の臨床応用、と通常の臍帯血移植に複数のCD34陽性分画化された複数の臍帯血混合ユニットを造血補助製剤として加える移植法（混合複数臍帯血ユニットによる移植後造血支持能の応用）の臨床開発を進めた。

臍帯血移植におけるG-CSF併用前処置法の有効性の検証に関しては、全国多施設でのランダム化臨床第III相試験（G-CONCORD）として、これまでに45例のエントリーが得られた。

臍帯血移植における好中球、血小板の回復促進目的で開発している複数臍帯血ユニット由来造血幹・前駆細胞混合製剤については現在、薬事開発および製造に関してファーマ・バイオ社に委託し、共に開発を進めている。臍帯血バンクが受け入れた臍帯血のうち半数は細胞数不足で廃棄されているが、本法はこれらを造血補助製剤として有効活用するという側面ももち、本移植法の臨床開発の推進は臍帯血移植早期における安全性を高め治療成績の向上を目指すとともに、臍帯血資源活用の効率化の促進にも寄与すると考えている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

臍帯血移植をより安全な治療法に進化させるための新規治療法を開発することを目指している。そのために、新しい移植前処置法の開発と、複数臍帯血ユニットを用いた造血補助製剤の臨床開発を進めている。

患者さんに届けたいこと

臍帯血移植をより安全な治療にするために抗がん剤の量を増やさずに効果を高める移植前処置法の改良に取り組んでいます。また、複数の臍帯血を用いた造血補助製剤を開発し、生着の助けにすることを目指しています。

研究概要

臍帯血移植の成績向上のための最重要課題である移植後造血回復の促進のために、これまで我々が基礎的研究からおこなってきた2つの方法、すなわち毒性を強めることなく移植細胞がより効果的に生着が得られるようにG-CSFを前処置に併用する方法（G-CSF併用前処置）の臨床応用、と通常の臍帯血移植に複数のCD34陽性分画化された複数の臍帯血混合ユニットを造血補助製剤として加える移植法（混合複数臍帯血ユニットによる移植後造血支持能の応用）の臨床開発を進めた。

同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性／依存性腸管急性移植片対宿主病（GVHD）に対する便微生物移植（fecal microbiota transplantation）の有効性を検討する第II相多施設共同研究

垣花 和彦
東京都立駒込病院 血液内科 医長

杉山栄里[1]、高橋直人[2]、山口博樹[3]、池亀和博[4]、池田宇次[5]、竹下梢[6]、本田賢也[6]、須田亙[7]、小澤幸泰[8]、佐倉徹[9]、笠原千嗣[10]、重松明男[11]

[1] 国立がん研究センター、[2] 秋田大学、[3] 日本医科大学、[4] 兵庫医科大学、[5] 静岡がんセンター、[6] 慶應義塾大学、[7] 理化学研究所、[8] 名古屋第一赤十字病院、[9] 群馬県済生会前橋病院、[10] 岐阜市民病院、[11] 札幌北楡病院

■ 発表の要旨

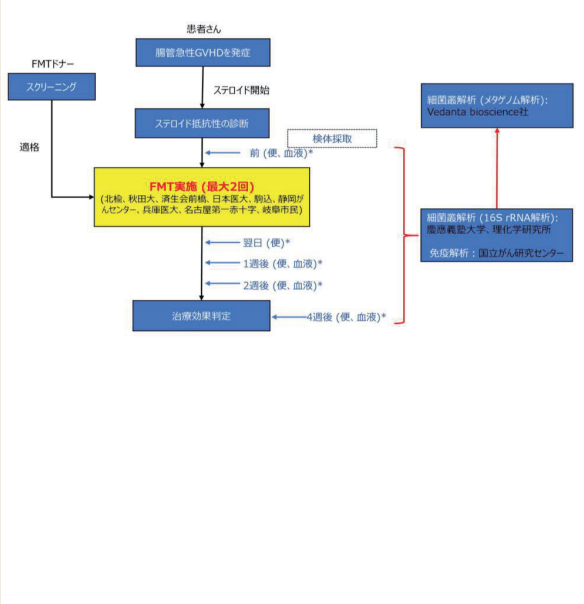
我々は造血幹細胞移植の代表的合併症である、移植片対宿主病(GVHD)の新たな治療法として、便微生物移植法(FMT)の有効性を評価する試験を実施した。

15例の初回治療(ステロイド治療)に抵抗性の腸管急性GVHDの症例に対して、FMTを実施した。結果は、最終投与の4週間後の全奏効率60.0%で、完全奏効(CR) 40.0%であった。フォロー期間中の最大奏効率で評価した場合、73.7%の奏効率(CR60%)であった。腸内細菌叢の変化については、奏効例で全体に高い傾向があったが、特に治療後早期の多様性が高く保たれる傾向があった。これはFMTの効果が認められる時期に一致していた。また、全身の免疫に関しては、腸管の奏効とは一致しなかったが、FMT後、皮膚のGVHDが改善した2例では上昇していた。

我々の結果は、FMTがGVHDの新たな治療法となりうることを示しただけでなく、どのような時期の菌叢が重要であるか、また全身の免疫への影響を示唆した重要な結果であると考えている。また、腸内細菌への介入が治療法となりうることも示しており、他の手段を用いた介入方法も移植管理上有用であることを示唆する結果であった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- FMTのGVHD治療法としての有用性の確立
- 腸内細菌をターゲットした移植合併症治療・予防法の確立
- 将来的な生菌製剤開発

患者さんに届けたいこと

腸内細菌への介入という新しいGVHD治療の提案が出来た。また今回の結果を基に、GVHDコントロールに重要な菌の選別に必要な情報が収集されたことで、製剤開発へつながることが期待される。

研究概要

造血細胞移植後に発症した腸管急性GVHDで、副腎皮質ステロイドホルモンによる一次治療に抵抗性の症例を対象として、FMTの有効性を検討した。便提供者(FMTドナー)は患者さんの近親者より選択した。FMTは最大2回まで実施し、最終投与から4週間後を評価ポイントとした。治療効果は全奏効率（完全奏効+部分奏効）で評価した。さらに治療前後で、便と末梢血のサンプリングを実施し、腸内細菌叢の変化、並びに抹消のリンパ球への与える影響を評価した。

間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究

村田 誠
名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・准教授

中山享之[1]、豊嶋崇徳[2]、寺倉精太郎[3]、椎名隆[4]、森島聡子[5]、屋部登志雄[6]、一戸辰夫[7]

[1]愛知医科大学、[2]北海道大学、[3]名古屋大学、[4]東海大学　、[5]琉球大学、[6]日本赤十字社、[7]広島大学

■ 発表の要旨

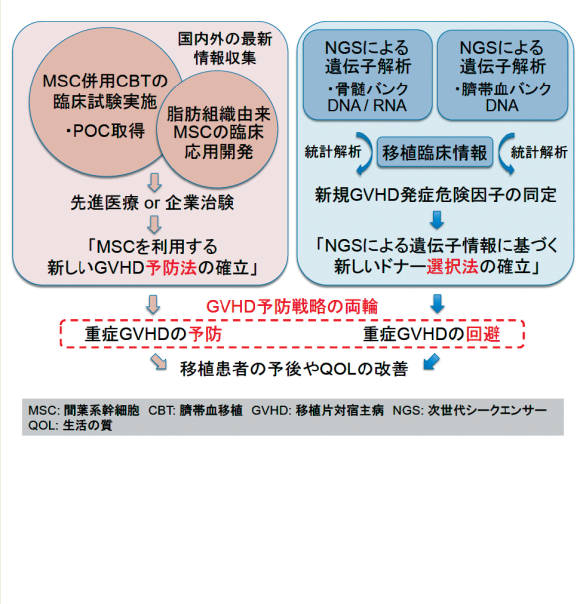
同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）は難治性血液疾患の治癒を可能にする。しかし、生着したドナー血液細胞が患者の体を攻撃する移植片対宿主病（GVHD）を発症し死に至ることもある。そのため、GVHDの発症を如何に予防するか、あるいは如何に回避するかが、移植成績の向上にとって重要となる。本研究では、前者のGVHD予防の視点から間葉系幹細胞（MSC）を利用する新しいGVHD予防法の開発を、後者のGVHD回避の視点から次世代シークエンサー（NGS）によるHLA遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発を進めている。

MSCは骨髄中で造血支持作用を有し、かつ免疫応答を負に制御する。そこで我々は、臍帯血移植時にMSCを骨髄内へ輸注する臨床第I相試験を計画し、すでに予定5例の移植を完了した。試験中止基準に該当する事象は観察されず、今後MSCを利用する新しいGVHD予防法の開発を目指す。

患者とドナーのHLA適合度はGVHD発症率に大きな影響を及ぼす。近年、NGSによりHLA遺伝子全領域の塩基配列を比較的容易に決定できるようになり、またキャプチャRNA-seq法を用いることでHLAアレル別RNA発現量を解析することが可能になった。そこで我々は、多数例のDNAおよびRNA試料を用いて、これらNGSによる遺伝子情報に基づく新たなドナー選択法の開発を目指す。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発
- 次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発

患者さんに届けたいこと

重症GVHDを予防する、あるいは重症GVHD発症危険度の高いドナーを回避することにより、同種造血幹細胞移植の成績を向上させ、難治性血液疾患患者の予後を改善する。

研究概要

臍帯血移植直前に間葉系幹細胞を骨髄内へ輸注し、その安全性を評価する臨床第I相試験を実施する。また、多数例のDNAおよびRNA試料を用いて、次世代シークエンサーによりHLA遺伝子全領域の塩基配列決定とHLAアレル別RNA発現量解析を行い、HLA発現リファレンスの作成や新規GVHD発症危険因子の同定を行う。

臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

江川 裕人
東京女子医科大学 医学部 消化器外科学・教授

奥見雅由[1]、長谷川潔[2]、赤松延久[2]、網谷英介[2]、阪本靖介[3]、佐藤滋[4]、福嶌教偉[3]、羽賀博典[5]、芳川豊史[5]、伊藤泰平[6]、上野豪久[7]、大段秀樹[8]、手良向聡[9]、中川健[10]、高原史郎[11]

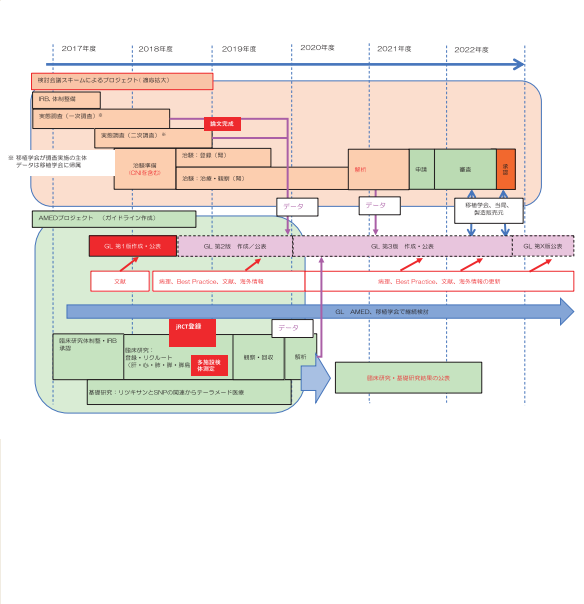
[1] 東京女子医科大学、[2] 東京大学、[3] 国立成育医療研究センター、[4] 秋田大学、[5] 京都大学、[6] 藤田医科大学、[7] 大阪大学、[8] 広島大学、[9] 京都府立医科大学、[10] 東京歯科大学　、[11] 関西メディカル病院

■ 発表の要旨

日本移植学会は、抗体関連型拒絶治療薬の中で基軸となる抗CD20抗体(リツキサン)の保険収載を目指すこと、テーラーメイド治療を目指し遺伝子多型の影響を解析すること、抗体関連型拒絶治療ガイドライン作成を作成することを出口とした計画を立て、平成29年度「臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」として採択された。リツキサン保険収載では、PMDAの指導のもと、腎臓を企業治験、その他の臓器を本研究で横断的な臨床研究として進めた。新臨床研究法の施行に伴い、2019年3月に特定臨床研究としてjRCT（jRCTs0311802649）に登録した。肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植の31施設49診療科が参加しrecruitを終了し経過観察中である。遺伝子研究は、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓の実施症例約1000例の検体を用いてリツキサンの抗B細胞効果に関連するFcγR、マクロファージ細胞内タンパク質遺伝子(HMGB1)、Fox3遺伝子の多型と臨床経過との関連の解析を開始した。ガイドラインは、Minds診療ガイドラインマニュアルに準拠して2018年10月に第一版を出版した。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

抗体関連拒絶克服するために、1)抗CD20抗体(リツキサン)の保険収載を目指す、2)臨床経過と免疫遺伝子多型との関連を解析する、べ3)ストプラックティスのためのガイドライン作成を作成する。

患者さんに届けたいこと

抗体関連拒絶の基軸となるリツキサンが保険収載され、移植免疫遺伝子多型の情報からテーラメイド治療が可能となり、実戦的なガイドラインに基づく安心で有効な治療法があまねく提供される社会を目指す。

研究概要

リツキサン保険収載では、PMDAの指導のもと、腎臓を企業治験、肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸移植を本研究で臨床研究として進めた。2019年9月にrecruitを終了し経過観察中である。遺伝子研究は、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓の実施症例約1000例の検体を用いてFcγR、HMGB1、Fox3遺伝子の多型と臨床経過との関連を解析している。ガイドラインは、2018年10月に第一版を出版した。

同種造血細胞移植後の再発白血病に対する新規アロ養子免疫療法の開発研究

赤塚 美樹
名古屋大学 大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター特任研究部門・特任教授

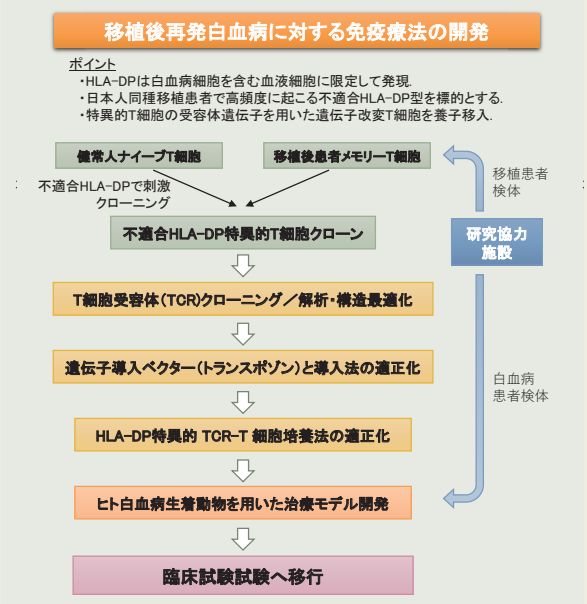
西尾信博[1]、一戸辰夫[2]
[1] 名古屋大学、[2] 広島大学

■ 発表の要旨

難治性白血病を根治させる手段として同種造血細胞移植があるが、移植後の5年生存率は45%前後、移植後100日以降の死因の約6割を再発が占める状況が続いており、移植後再発白血病に対する治療法の確立は急務である。同種移植はドナーと患者間の遺伝的な違い(多型)に対する同種免疫反応を利用して難治性白血病を根治させる治療法であるが、免疫誘導が十分でないことが再発の原因の一つである。本研究では移植片対白血病効果の誘導に関わる同種抗原であるHLA-DP型の不適合が非血縁者間移植では6割の確率で生じ、さらにHLA-DP分子が白血病細胞を含む血液系細胞に限局して発現することに着目し、この不適合HLA-DP分子をもつ白血病細胞を認識して破壊するようなT細胞を樹立し、再発時の養子免疫治療に用いることを目標としている。日本人において不適合が起こりやすい上位5種類のHLA-DP型分子を認識するT細胞株の樹立、クローン化を行っており、既にDPB1*09:02を認識するT細胞の抗原受容体遺伝子を取得して、この受容体を発現する遺伝子改変T細胞を人工的に調製することができるようになった。現在、他の主要なHLA-DP型についても同様な取り組みを行っている。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 同種造血細胞移植後の再発白血病に対する新規の養子免疫療法を開発
- 日本人で起こりやすい不適合HLA-DPを標的
- T細胞抗原受容体遺伝子を用いた遺伝子改変T細胞として提供

患者さんに届けたいこと

再発ハイリスク患者さんの再発白血病の治療や予防に有用な細胞療法剤をタイムリーに提供できるようにすること。

研究概要

対象疾患名:難治性造血器悪性腫瘍

難治性白血病に対する同種造血細胞移植後の再発は未だに高率である。ドナーと患者間で頻繁に生ずるHLA-DP不適合を利用し、この不適合HLA-DP分子を標的とする新規の養子免疫療法を開発する。不適合HLA-DP分子を認識するT細胞クローンを樹立し、その抗原受容体(TCR)遺伝子を人工的に導入した遺伝子改変T細胞を調製することで、白血病再発時に速やかに投与できるシステムを開発する。

遺伝子関連情報の解析を用いた臓器移植に関わる個別化医療に関する研究

福嶌 教偉
国立循環器病研究センター 移植医療部長

大野聖子[1]、南野直人[1]、藤田知之[1]、植田初江[1]
[1] 国立循環器病研究センター

■ 発表の要旨

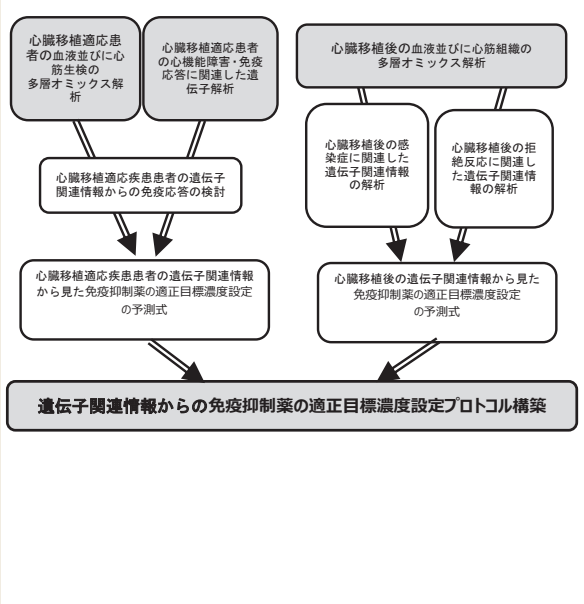
末期的心不全の最終的治療として心臓移植は確立された治療になり、免疫抑制療法や感染症予防・治療の開発により、その成績は向上した。一般に、免疫抑制療法の中心は免疫抑制薬の投与であり、その管理には免疫抑制薬の血中濃度モニタリングが必須である。しかし、免疫抑制薬の血中濃度と免疫抑制の効果については、個人間・個人内のばらつきが大きく、投与量の調節が簡単ではない。また、免疫抑制剤の投与量によって、免疫抑制しすぎると感染症や薬剤毒性が認められ、免疫抑制能が減弱すると拒絶反応のリスクが高まる。また、心臓移植後の拒絶反応の診断には、頸か鼠径部の静脈から心臓まで特殊なカテーテルを入れて行う心筋生検をかならず行う必要がある。

本研究の目的は心臓移植の遠隔成績をさらに向上させると同時に、侵襲的検査である心筋生検の頻度を減少させるために、非侵襲的に患者の免疫応答を評価する検査法を、様々な遺伝子情報の解析法（多層的オミックス解析といいます）を応用して開発し、その検査法を用いた、免疫抑制療法や感染症の予防・治療法を開発することである。

今年度は、心臓移植後に拒絶反応を認めた症例で、拒絶の治療前後に採取した心筋の凍結切片1枚を用いて、多層的オミックス解析をして、拒絶反応に特異的なRNAやタンパクが同定できるかどうかを検討した。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

患者の負担が少なくて実施可能な免疫応答評価法を、多層オミックス解析を用いて開発し、その検査法を用いた、免疫抑制療法並びに、感染症の予防・治療法の開発すること。

患者さんに届けたいこと

心臓移植後の拒絶反応の診断には、頸か鼠径部の静脈から心臓まで特殊なカテーテルを入れて行う心筋生検が必須であったが、この研究で成果が出れば、心筋生検の検査回数を減らすことができると考えている。

研究概要

拒絶反応や感染症に関連する免疫応答に関係する遺伝子関連情報解析を、心筋組織（補助人工心臓装着時又は心臓移植時に採取）、心臓移植後の心筋生検切片及び血液を対象に、多層ミックス解析技術を用いて実施し、同時に行った病理組織学的評価や臨床症状・所見を比較検討し、それらの指標から見た免疫抑制薬の適正目標濃度設定を構築する。このことにより、侵襲的な検査である心筋生検の頻度を減らすことができると考えている。

臓器移植を革新する免疫プロファイリングによる個別化医療の開発

大段 秀樹
広島大学 大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学・教授

田中友加[1]、大平真裕[1]、内田浩一郎[2]、岩崎研太[3]、江川裕人[4]、小寺由人[4]、後藤昌史[5]、陳(芳川)豊史[6]、田中里奈[6]、田中純子[1]、井手健太郎[1]、田原裕之[1]

[1] 広島大学、[2] 順天堂大学 、[3] 愛知医科大学、[4] 東京女子医科大学、[5] 東北大学、[6] 京都大学

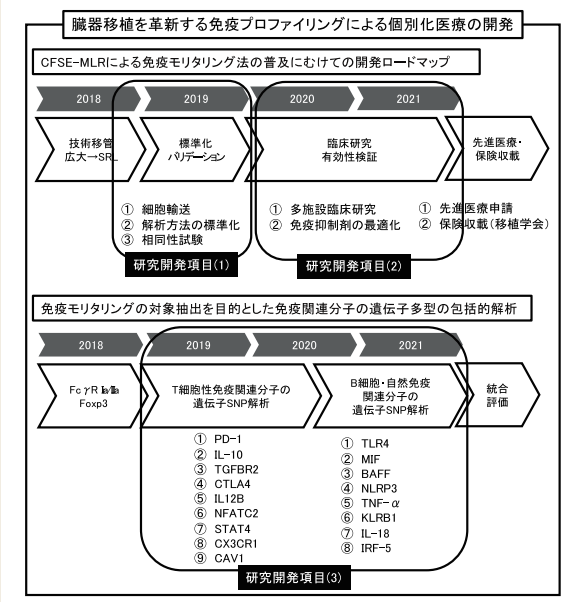
■ 発表の要旨

我々は臓器移植患者個人にとって最適な免疫抑制療法を実践する目的で、carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE)細胞質染色とマルチパラメーターフローサイトメトリーを応用したmixed lymphocyte reaction assay(以後、CFSE-MLRと略す)を開発した。CFSE-MLRは放射性同位元素を用いないものの、細胞培養とフローサイトメトリーの技術を要するため、臓器移植の全症例にルーティン免疫モニタリングとして普及することは期待し難い。しかし、拒絶診断に難渋する場合や感染症を合併し免疫抑制療法の調整を要する場合などにアドホックで適用することは、アンメット・メディカル・ニーズへの対応となり得る。また、画一的な免疫抑制療法では拒絶や感染症の発症リスクが懸念される免疫学的高リスク症例を免疫機能分子のゲノム情報を基盤として抽出し、CFSE-MLRによって重点的に個別化免疫抑制療法を適用することも現実的である。

本研究は、各種臓器移植後の免疫応答を司る免疫機能分子のゲノム情報とCFSE-MLRデータおよび臨床データを包括的に解析し、MLRに基づく免疫調整を要する症例を抽出する免疫プロファイリングシステムを構築する。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 免疫モニタリング法の標準化とバリデーション
- T細胞性免疫関連分子の遺伝子多型解析
- B細胞・自然免疫関連分子の遺伝子多型解析
- 免疫調整に資するアドホック検査として免疫モニタリング法の有効性を検証する臨床研究

患者さんに届けたいこと

本研究では、臓器移植後の特殊な病態で意味を持つ免疫関連の遺伝子情報を解析し、拒絶や感染のリスクを予め判定するとともに免疫状態の監視法を実用化することで、移植成績のさらなる改善を目指す。

研究概要

本研究の骨子は、1)臨床普及を目的としたCFSE-MLRによる免疫モニタリング法の標準化とバリデーション、2) 拒絶診断や感染合併時などの免疫調整に資するアドホック検査としての有効性検証(多施共同臨床研究)、3) 免疫モニタリングの対象抽出を目的とした免疫関連分子の遺伝子多型の包括的解析である。以上の研究成果として、CFSE-MLRによる免疫モニタリング法の先進医療承認を受け、最終的には保険収載を目指す。また、各種臓器移植後の免疫応答と関連する免疫機能分子の遺伝子多型と臨床データを包括的に解析し、CFSE-MLRに基づく免疫調整を要する症例を抽出する免疫プロファイリングシステムを構築する。

口腔顔面領域神経障害性疼痛の遺伝子要因研究

池田 和隆
東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野・分野長

福田謙一[1]、西澤大輔[2]

[1] 東京歯科大学、[2] 東京都医学総合研究所

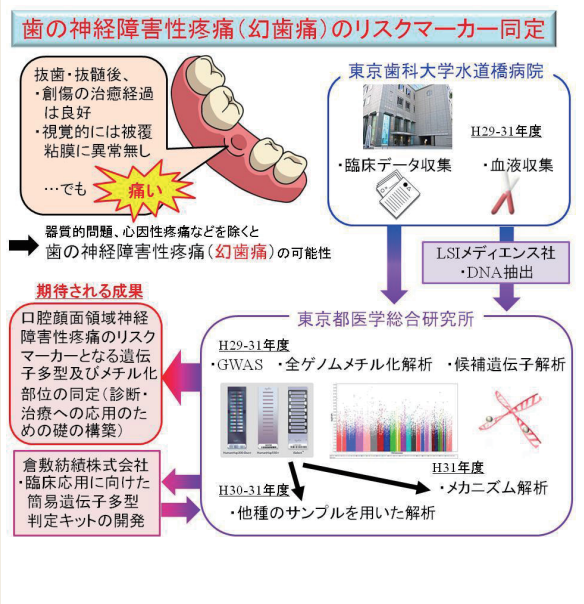
■ 発表の要旨

本研究は、口腔顔面領域神経障害性疼痛患者とその各種遺伝子多型及びメチル化部位の分布の関連を網羅的に調査し、口腔顔面領域神経障害性疼痛のリスクマーカーとしての有用性を検討することを目的とする。

本年度は、「1. ゲノムDNA試料及び診療情報収集・送付」、「2. SNPアレイ及びメチル化アレイ購入・その他実験準備」、及び「3. 全ゲノムジェノタイピング実験」を行った。1. に関しては、対象試料を既に150症例以上収集しており、年度内の目標を達成できた。2. に関しては、アレイ購入を行った。全ゲノムジェノタイピング用の高密度アレイ及び全ゲノムメチル化解析用のアレイとしては、それぞれ、いずれもイルミナ社の、Asian Screening Array(ASA)及びInfinium MethylationEPIC BeadChipの購入を行った。一方、高密度アレイ以外で実験に必要な試薬・器具等に関しても、適宜追加で準備を進めた。また、メチル化検出の前処理としてのバイサルファイト処理の予備検討実験を行い、メチル化部位における塩基置換が確認できた。3. に関しては、全例の収集症例に対して全ゲノムジェノタイピング実験を行った。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 口腔顔面領域神経障害性疼痛に関する原因遺伝子及び関連遺伝子多型・メチル化部位の同定
- バイオマーカー及び遺伝子多型判定キットの開発
- 口腔顔面領域神経障害性疼痛の病態解明

患者さんに届けたいこと

口腔顔面領域の神経障害性疼痛(幻歯痛)に寄与するリスクマーカーが複数同定されることで、そのリスクに応じた治療が可能になり、それにより、幻歯痛を回避する。

研究概要

当研究グループにおいては、これまで様々な疼痛関連のゲノム関連解析を行ってきており、一定の成果が上がっているものの、抜髄、抜歯後のまれに発生する歯の神経障害性疼痛(幻歯痛)の要因に関しては明確になっていない。そこで本研究では、これまでの研究の流れを踏まえて、口腔顔面領域神経障害性疼痛に寄与する遺伝子多型及びメチル化部位を網羅的に調査し、それらのリスクマーカーとしての有用性を検討することを目的とする。

慢性疼痛および術後遺残性疼痛に対する血液脳関門通過型核酸医薬の開発

大川 淳
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科整形外科学・教授

横田隆徳[1]、平井高志[1]、永田哲也[1]

[1] 東京医科歯科大学

■ 発表の要旨

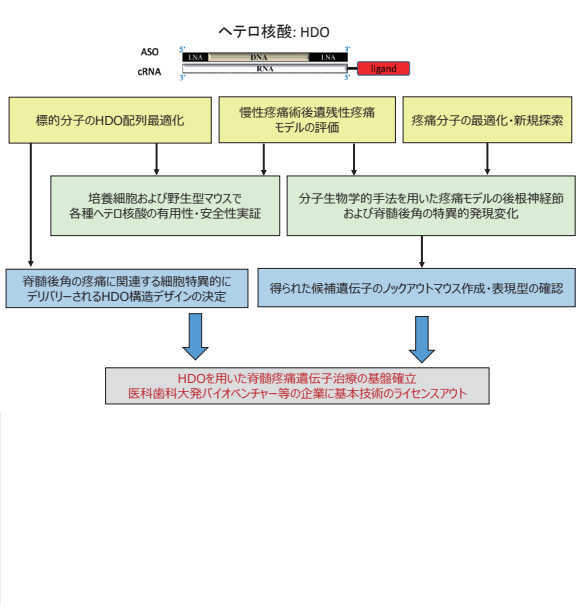
本事業の目的は今までの治療薬では効果が得られない慢性疼痛に対して、新たな治療法のもととなるヘテロ核酸医薬技術を作り出すことである。

ヘテロ核酸の治療標的となる候補遺伝子を探索するため、神経障害性疼痛マウスから腰部後根神経節を採取し、分子生物学的手法を用いて調査した。これによって疼痛モデル特異的に増加している遺伝子を複数同定し、特に疼痛と関連していると考えられる遺伝子のノックアウトマウスを作成した。動物の行動解析の結果、本事業で同定した遺伝子は神経障害性疼痛に対して保護的に作用していることが分かった。

また、ヘテロ核酸の標的遺伝子の抑制効果を実際にマウスに静脈注射を行ったところ、脊髄と末梢神経節にデリバリーされ高い抑制効果が確認された。治療の標的を神経の特定のグリア細胞にもたらすように核酸の構造デザインを行ったところ、Single-cell シーケンスでは標的細胞で遺伝子抑制が確認でき、神経障害性疼痛への応用が期待される。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- ヘテロ核酸により脊髄後角・後根神経節を治療標的とする。
- 治療標的となる細胞に特異的に導入されるヘテロ核酸構造の最適化・副作用の克服
- 神経障害性疼痛に深くかかわる遺伝子の同定

患者さんに届けたいこと

ヘテロ核酸医薬は今までになかった神経の臓器・細胞特異的に特定の遺伝子を抑制することができる。この技術を用いて難治性神経障害性疼痛に対する新しい治療方法を提供できると考えている。

研究概要

腰椎後根神経節と腰髄後角で神経障害性疼痛メカニズムに深くかかわる遺伝子の検索を行い、複数の候補遺伝子を同定した。これらのうちの一つの遺伝子のノックアウトマウスを検証し、神経障害性疼痛に対して保護作用があることが初めて分かった。
またヘテロ核酸を疼痛に関連する特定のグリア細胞へ届けるために最適な構造を選択した。Single cellシーケンスで疼痛メカニズムに関連すると考えられるグリア細胞に遺伝子抑制効果をもたらすことが確かめられた。

線維筋痛症と中枢性感作に関する トランスレーショナルリサーチ： 精神神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発

細井 昌子
九州大学 九州大学病院 心療内科・講師

加藤隆弘[1]、齊藤秀俊[1]

[1] 九州大学

■ 発表の要旨

線維筋痛症（FM）や中枢性感作が関与している慢性疼痛には心理社会的因子の関与が示唆されているが、質的研究は少ない。今回、我々はFM女性患者4名を対象に幼少期、学童・思春期、成年後、痛みの発症以後の治療時期の対人関係について半構造化面接によるインタビューを行い、質的解析ソフトNVivo を用いて解析し、FMに影響を与えると考えられる心理社会的因子の関与を実証した。

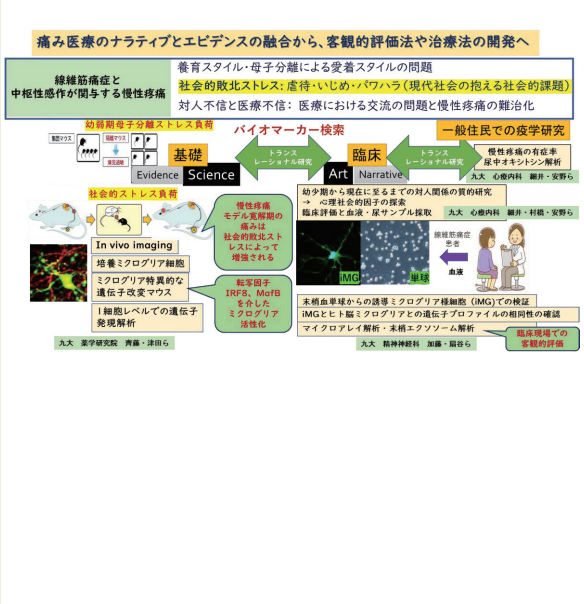
客観的な臨床解析として、FM患者で異常を呈することが判明した誘導ミクログリア細胞（iMG）について、iMGはヒトの脳プライマリーミクログリアと類似した遺伝子発現パターンを示すことを6例で確認した。また、臨床的に痛覚閾値が改善したFM3例でiMG異常が改善していた。さらに、グリアの脳内動態を予測する末梢エクソソーム関連解析でFM患者でのミクログリアやアストロサイトの異常が示唆された。

基礎研究では、ストレス応答と慢性疼痛病態の相互作用について、病態モデル動物を用いた検討で、ストレス負荷による末梢・中枢での炎症応答と慢性疼痛病態の増悪を見出した。また、ノルアドレナリン刺激により培養ミクログリア細胞株で炎症性サイトカインの発現の増加を見出した。FMモデル動物を用いた実験系では、ミクログリア特異的な遺伝子欠損マウスを用い、転写因子のIRF8、MafBを介したミクログリア活性化が痛覚閾値低下を引き起こすことを見出した。

以上のように中枢性感作に関するトランスレーショナル研究は臨床における客観的評価開発に有用である。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

線維筋痛症における客観的評価法の開発と中枢性感作のメカニズムの解明

患者さんに届けたいこと

線維筋痛症や中枢性感作が関与する慢性疼痛に対する医学的な理解の促進と客観的診断法や治療法開発への糸口

研究概要

心理社会的ストレスと線維筋痛症（FM）の臨床症状の関連について、ミクログリア異常活性化仮説を検証した。基礎研究で得られたグリア関連異常は、FMでの誘導ミクログリア様細胞やエクソソーム解析で検出できる可能性が示唆され、線維筋痛症に関連する愛着障害や社会的敗北ストレスが痛みの増悪に関連するエビデンスを得た。痛み症状と精神症状との共存の機序として、診断・治療法に関連するグリア関連異常について、さらなる検討が必要である。

脊髄損傷後疼痛の発症にかかわる中枢神経系の機能的・構造的変化の探索

貴島 晴彦
大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 教授

齋藤洋一[1]、渡邉嘉之[2]、細見晃一[1]、大西諭一郎[1]、田島文博[3]、山本正道[4]、中村健[5]、杉浦悠毅[6]

[1] 大阪大学、[2] 滋賀医科大学、[3] 和歌山県立医科大学、[4] 京都大学、[5] 横浜市立大学、[6] 慶應義塾大学

■ 発表の要旨

脊髄損傷後神経障害性疼痛(NP-SCI)は、決め手となる有効な治療法がなく、代表的な難治性慢性疼痛とされている。臨床的には、患者は痛みにより運動療法を敬遠し、医療従事者は痛みのある患者には運動療法を控えさせるため、痛みがリハビリテーションの妨げとなり、さらに生活の質を低下させている。

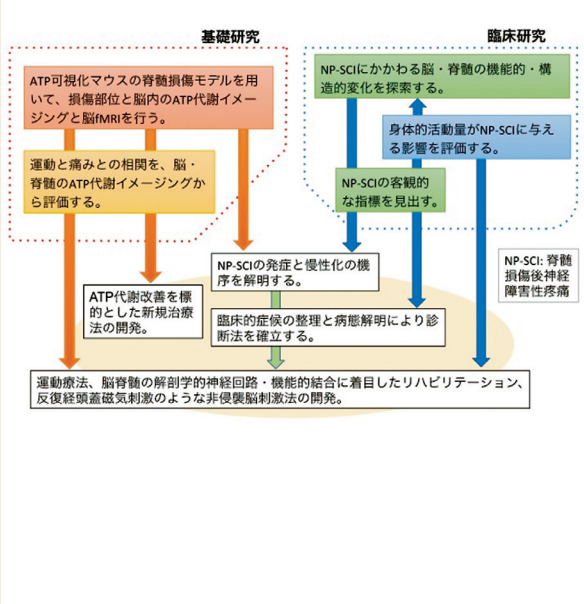
NP-SCIを客観的な指標に基づいて診断し治療するには、NP-SCIの治療法を視野に入れた臨床的症候の整理と病態解明が必要とされる。NP-SCIの発症と慢性化には、脊髄損傷に加え、損傷部頭側付近の脊髄後角ニューロンの異常な神経活動などが関わり、脳脊髄の機能的構造的変化が関与していることが考えられるが、その詳細についてはあまり分かっていない。また、身体活動が慢性疼痛を緩和することはよく知られているが、運動による疼痛緩和の基盤となるメカニズムは十分分かっていない。

本研究では、基礎研究・臨床研究の共通課題として、脊髄損傷後の痛みに関連した脳・脊髄の機能的・構造的変化を探求する。動物モデルと患者群で相補的に研究することによりNP-SCIの発症や慢性化に関連する機能的・構造的変化が明らかになると考えている。基礎研究では、組織学的評価や細胞生物学的・細胞生理学的評価、fMRI、質量分析、細胞代謝イメージングから評価する。臨床研究では痛みの多角的な評価や臨床症候の整理を行う。

基礎研究と臨床研究から脊髄損傷後の痛みに関連した脳・脊髄の機能的・構造的変化が分かれば、臨床症候と共に痛み客観的指標を用いた診断法の確立や慢性疼痛のハイリスク群の同定が可能となり、それをターゲットにした治療の開発に繋がる。また、下肢運動機能、運動量と痛みとの相関を基礎研究と臨床研究から明らかにしていくことで、運動療法と機能結合に着目した新しいリハビリテーション、非侵襲脳刺激法の開発に寄与できるものと思われる。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 脳・脊髄の機能的・構造的変化を探索し、NP-SCIの客観的指標を見出すことにより、NP-SCIの発症と慢性化の機序を解明する。
- 身体活動量がNP-SCIに与える影響を評価する。
- 臨床的症候の整理と病態解明により診断法を確立し、将来の治療法の開発に繋げる。

患者さんに届けたいこと

神経障害性疼痛を緩和し、生活の質を向上させる。

研究概要

基礎研究では、組織学的評価や細胞生物学的・細胞生理学的評価、fMRI、質量分析、細胞代謝イメージングから評価を実施する。臨床研究では痛みの多角的な評価や臨床症候の整理を行う。臨床研究では、多施設で共通の研究プロトコルのもと、臨床症候の多面的な評価、マルチモダル脳MRIの撮影、身体活動の評価を実施している。これにより、脊髄損傷後神経障害性疼痛の発症にかかわる臨床的症候を整理すると共に中枢神経系の機能的・構造的変化を探索し、病態解明を目指している。また、身体活動と脊髄損傷後神経障害性疼痛の関係についても検討している。

選択的神経ブロックによる個別化リハビリテーションと治療効果の定量化を重視した凍結肩の集学的診療ガイドラインの開発

山内 正憲
東北大学 大学院医学系研究科外科病態学講座麻酔科学周術期医学分野・教授

臼井要介[1]、杉野繁一[1]、井樋栄二[1]、山本宜幸[1]、紺野慎一[2]

[1] 東北大学、[2] 福島県立医科大学

■ 発表の要旨

凍結肩は俗に五十肩として知られ、肩の疼痛と可動域制限を主訴とする疾患である。高い有病率にもかかわらず、診療指針は存在せず、医療者間で治療内容の差が大きい。本研究では以下の4つのプロジェクトを推進している。

まず、日本ペインクリニック学会員(3,798名)と日本肩関節学会員(1,729名)に対して診療の現況を調査した。病因を含む疾患概念、病変部位、病期による治療内容の差異が明らかになった。

次にわれわれは凍結肩に関する報告を9つのデータベースから収集した。発表年、研究デザインを限定せずに36,380編を収集した。現在、2名の独立した研究者によって、統合する論文を選別中であり、選別後は650編に絞られると予想している。

さらにわれわれは肩関節における7種の選択的神経ブロックの手技を、解剖献体を用いて確立した。現在は凍結肩患者で効果を検証するために、5施設で患者を無作為化対照試験へ組み入れて、神経ブロックの効果を検討している(目標120症例)。

また、超音波エラストグラフィによる筋弾性の定量化を、ボランティアと筋弛緩薬を投与された全身麻酔患者で検証した。重量荷重による弾性低下と薬物的筋弛緩による弾性上昇を確認できた。

本研究では着実に研究データが集まりつつある。2020年度で学会発表・論文出版を通じて、研究成果を社会へ発信し、凍結肩治療の診療指針の作成を目指したい。

■ 研究の全体概要

研究概要図

目指している成果

- 本邦の凍結肩診療の現況を明示する
- 凍結肩診療のエビデンスを収集・統合する
- 肩関節の筋肉群ごとの選択的神経ブロックを開発する
- 凍結肩の客観的評価法を開発する
- 凍結肩治療の診療指針の作成を目指す

患者さんに届けたいこと

本研究の成果により、医療者が簡便で低コストである凍結肩の治療を実践することで、多くの凍結肩の患者が重度の肩こりや難治性の肩関節拘縮から解放され、生活の質が向上することである。

研究概要

対象疾患名:凍結肩

凍結肩(いわゆる五十肩)の原因は不明である。そのため医療者によって治療方針は様々であるが、本研究によって診療の標準化を目指す。研究の骨子は1)診療の現況把握、2)文献情報の統合、3)肩関節選択的神経ブロックの開発、4)超音波エラストグラフィによる治療効果の検証、である。最終的には、凍結肩の病状に応じた適切な治療をガイドライン形式で社会へ提示することを目指している。

怒りや恨み、不公平感などの情動に伴う慢性疼痛の実態に関する研究

柴田 政彦
奈良学園奈良学園大学 保健医療学部・教授

安達友紀[1]、山田恵子[2]、橋本淳[3]、加藤総夫[4]、石井良平[5]

[1] 滋賀医科大学、[2] 順天堂大学、[3] 大阪南医療センター、[4] 東京慈恵会医科大学、[5] 大阪府立大学

■ 発表の要旨

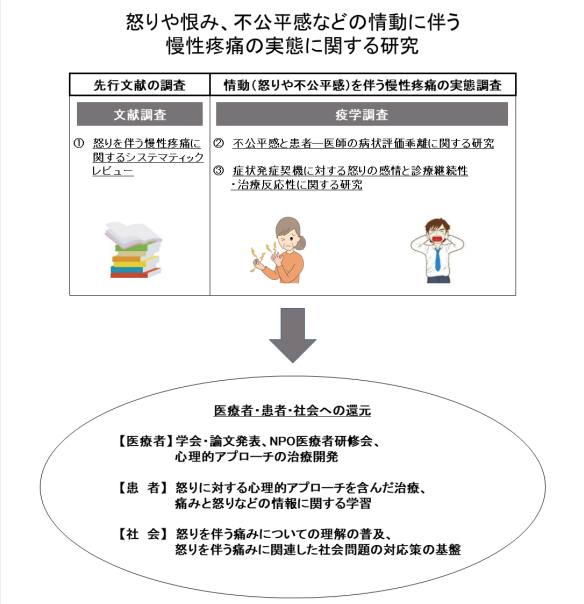
慢性疼痛患者の約70%が怒りの感情を有しているとされ、その関係性について解明することで治療や対応策への応用が期待される。本研究班では慢性痛と怒りや不公平感について、国内外の先行研究を対象にシステマティックレビュー及びメタ分析を行った。各怒り変数は痛み、生活障害と概ね正の関連を示した。なかでも、状態的な怒りと不公平感は痛み、生活障害と中程度の正の相関を示した。

不公平感が、関節リウマチ患者の疾患活動性の評価(PGA)と医師の疾患活動性の評価(PhGA)の乖離に与える影響を明らかにした。PGA-PhGAを目的変数とした階層的重回帰分析の結果、不公平感は有意な説明変数とならなかった。疼痛を説明変数とした単回帰分析では、疼痛はPGA-PhGAの69%を説明した。

発症契機に他者の落ち度を感じているか否かが、初診時ならびに6ヶ月後の再診時の痛みや生活支障、心理的状態に与える影響を明らかにした。他者の落ち度を感じていると判定した群(N=61)は、感じていないと判定した群(N=212)に比べ、初診時の疼痛、生活支障、抑うつ、痛みの自己効力感に有意な差が見られた。6ヶ月後の再診時では、他者の落ち度を感じていると判定した群(N=23)と、感じていないと判定した群(N=53)で、いずれの変数でも有意差は見られなかった。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

- 怒りを伴う慢性疼痛に関するシステマティックレビュー
- 関節リウマチ患者を対象とした不公平感と患者―医師の病状評価乖離に関する臨床研究
- 症状発症契機に対する怒りの感情と診療継続性・治療反応性に関する臨床研究

患者さんに届けたいこと

怒りなどの感情が人間の痛みを修飾していることが少なくありません。痛みと怒りの関係を調べて、無駄な痛みに苦しまないで済むような治療法や制度、社会の仕組みを作ることにつながる研究です。

研究概要

- 慢性一次痛を有する者の怒り変数と痛み,生活障害との関連の度合いを既存の研究の集約から明らかにした。
- 不公平感が、関節リウマチ患者の疾患活動性の評価(PGA)と医師の疾患活動性の評価(PhGA)の乖離に与える影響を明らかにした。
- 発症契機に他者の落ち度を感じているか否かが、初診時ならびに6ヶ月後の再診時の痛みや生活支障、心理的状態に与える影響を明らかにした。

血中長鎖非コードRNAから予測する一次感覚神経の病態分子基盤に基づく神経障害性疼痛バイオマーカーの同定

坂井 敦
日本医科大学 医学部 薬理学・講師

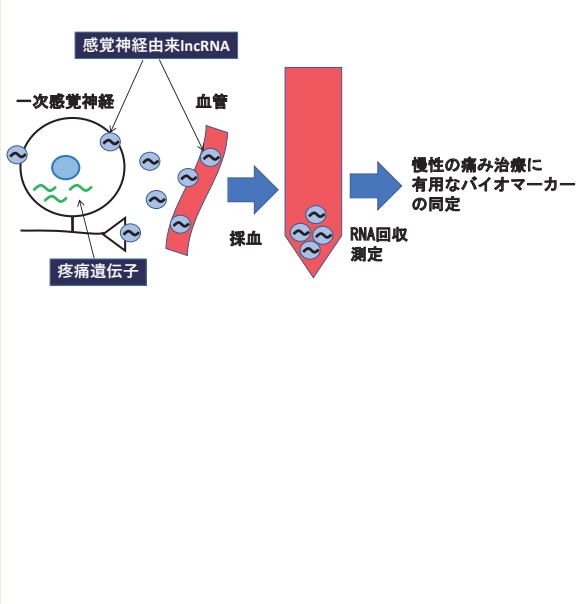
山田岳史[1]、大島康史[1]
[1] 日本医科大学

■ 発表の要旨

感覚神経の傷害は慢性の痛みを生じうるが、その痛みは原疾患が同様であっても患者によって治療反応性や経過、予後が大きく異なる。そのため、痛み疾患に対するバイオマーカーは治療において非常に有用であると考えられる。長鎖非コードRNAは種類が豊富で、細胞種・細胞状態に特異的な発現を示すことが多い。また、長鎖非コードRNAの一部は細胞外へと放出され血中で検出することができることから、慢性の痛みにおける主要な原因の1つである一次感覚神経の状態を反映する血中バイオマーカーとなることが期待される。従って本研究では今回、細胞外の長鎖非コードRNAを解析する方法の検討を行った。長鎖非コードRNAはヒトに特有なものが多いことから、ヒトiPS細胞から一次感覚神経を分化誘導した。複数の細胞株を用いて遺伝子発現や形態観察等を解析することにより、分化誘導法を検討した。また、神経障害誘発刺激による疼痛関連遺伝子への影響を確認した。さらに、血中における長鎖非コードRNAの測定法を確立した。本検討結果を基に、神経障害による培養一次感覚神経からの長鎖非コードRNA放出を検討しているところである。

■ 研究の全体概要

研究概要図



目指している成果

末梢神経障害に伴う疼痛に対する血中バイオマーカーの同定

患者さんに届けたいこと

末梢神経障害に伴う慢性の痛みに対して、より適切な診断や治療法の選択を可能にすることで、少しでも患者さんの苦痛を取り除くことに貢献したい。

研究概要

末梢神経障害の程度・性質を反映する細胞外長鎖非コードRNAを低侵襲な血中バイオマーカーとして同定することを目的として、ヒトiPS細胞から分化誘導した一次感覚神経培養に対して神経障害誘発刺激を行い、長鎖非コードRNAの細胞外放出の変化を検討する。さらに、ヒト患者の血中で本長鎖非コードRNAを測定することで、慢性の痛みに対する発症もしくは予後に対するバイオマーカーとしての可能性を検討する。

AMED難病研究課 2019年度4事業 合同成果報告会

さらなる疾患克服に向けて ~Moving forward~

抄録集

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

戦略推進部 難病研究課

https://www.amed.go.jp